

Indonesian Medical Student Journal

JIMKI

Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia

VOL 9.2
AUG - NOV 2021

JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia merupakan sebuah jurnal kesehatan berskala nasional yang telah terakreditasi pada berbagai database jurnal berskala nasional dan internasional, merupakan anggota dari crossref, telah terverifikasi pada Open Journal System (OJS), serta berafiliasi dengan Badan Analisis dan Pengembangan Ilmiah Nasional Ikatan Senat Mahasiswa Kedokteran Indonesia (BAPIN-ISMKI) dan Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI). JIMKI hadir sebagai wadah mahasiswa kedokteran Indonesia dalam berbagi hasil temuan ilmiah berbasis penelitian untuk bidang keilmuan bidang kedokteran.

JIMKI Volume 9 Nomor 2 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 2 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 Gilbert Ivano Kalaij
Pimpinan Umum JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia

Penanggung Jawab

Muhammad Zuhri Fauzan
Universitas Trisakti

Pimpinan Umum

Ayers Gilberth Ivano Kalaij
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. Citra Ayu Aprilia, M. Kes
*Universitas Pembangunan Nasional
Veteran Jakarta*

dr. Erna Harfiani, M.Si
*Universitas Pembangunan Nasional
Veteran Jakarta*

dr. Marlina Dewiastuti, M.Kes.,
Sp.PD
*Universitas Pembangunan Nasional
Veteran Jakarta*

dr. Tuty Rizkianti, Sp.PK
*Universitas Pembangunan Nasional
Veteran Jakarta*

dr. Agung Nova Mahendra, M.Sc
Universitas Udayana

dr. Avin Ainur Fitrianingsih,
M.Biomed
UIN Maulana Malik Ibrahim Malang

dr. Nurlaili Susanti, M.Biomed
UIN Maulana Malik Ibrahim Malang

dr. Andika Pradana, M.Ked, Sp.P
Universitas Sumatera Utara

dr. OK Ilham Abdullah Irsyam,
SpOT
Universitas Sumatera Utara

dr. S. A. K. Indriyani, Sp.
A(K), M.Kes
Universitas Mataram

dr. Didit Yudhanto, Sp.THT-KL,
M.Sc
Universitas Mataram

dr. Arif Zuhan, Sp.B-KBD
Universitas Mataram

dr. Ika Primayanti, M.Kes
Universitas Mataram

dr. Prima Belia Fathana, Sp.P
Universitas Mataram

dr. Dewi Suryani, M. InfectDis
Universitas Mataram

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

KARAKTERISTIK MORFOLOGI ARCUS PALATOGLOSSUS DAN ARCUS PALATOPHARYNGEUS TERHADAP SKOR KUESIONER BERLIN PADA MAHASISWA FK USU ANGKATAN 2016

Vani Wulan Dari, Muhammad Arfiza Putra Saragih

.....	1
-------	---

HUBUNGAN ANTARA BERAT LAHIR DENGAN REFLUKS GASTROESOFAGUS PADA BAYI USIA 0-1 TAHUN

Hamzah Haryo Prakoso, Evi Rokhayati, Dwi Hidayah

.....	7
-------	---

PENGARUH VARIASI JENIS STIMULUS INFORMASI PADA MEMORI JANGKA PENDEK

Soufika Zamharira Rokan, Aldy Safruddin Rambe

.....	14
-------	----

HUBUNGAN KONSENTRASI HEMOGLOBIN DARAH DENGAN KEJADIAN INFARK MIOKARD AKUT DI RUMAH SAKIT UNIVERSITAS SUMATERA UTARA PERIODE 2018-2019

Sugiono Namli, Cut Aryfa Andra

.....	20
-------	----

HUBUNGAN KUALITAS TIDUR DENGAN FUNGSI KOGNITIF PADA MAHASISWA FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SUMATERA UTARA

Melly, Lokot Donna Lubis, Milahayati Daulay, Cut Adeya Adella, Eka Roina Megawati

.....	27
-------	----

Tinjauan Pustaka

EFEKTIVITAS PENGGUNAAN NANOPARTIKEL KARBON SEBAGAI PEWARNA NODUS LIMFA DALAM LIMFADENEKTOMI PADA KANKER KOLOREKTAL: SEBUAH KAJIAN SISTEMATIK

Jessica Audrey, Valerie Josephine Dirjayanto

.....	36
VAKSI DNA <i>HEAT SHOCK PROTEIN</i> 65 (HSP65) DENGAN KLK YANG TERENKAPSULASI NANOPARTIKEL PLGA SEBAGAI INOVASI TERAPI PREVENTIF DAN KURATIF TUBERKULOSIS	
<i>Jaya Firmansyah, Hana Nafisah, Nabila Rayhan Yasmin</i>	
.....	51
PENGARUH KAFEIN TERHADAP BERBAGAI PARAMETER AKTIVITAS FISIK DAN METABOLIK PADA POPULASI SEDENTER SEBAGAI UPAYA MENURUNKAN RISIKO PENYAKIT KARDIOVASKULAR: SEBUAH KAJIAN SISTEMATIS	
<i>Valerie Josephine Dirjayanto, Michael Sugiyanto, Ignatius Jonathan Fernando</i>	
.....	62
POTENSI KOMBINASI NANOPARTIKEL FULLERENOL DAN INHIBITOR UREASE DALAM TATALAKSANA INFEKSI <i>HELICOBACTER PYLORI</i>: SEBUAH KAJIAN LITERATUR	
<i>Nathaniel Gilbert Dyson, Aldithya Fakhri</i>	
.....	76
CARDIAC STEM CELL DENGAN INDUKSI TNFR1-BLOCKER DAN NRG-1/ERB-B4 SEBAGAI TERAPI PEREMAJAAN GAGAL JANTUNG AKIBAT PENYAKIT JANTUNG ISKEMIK	
<i>Aiman Hilmi Asaduddin, Alya Sabilah Siregar, 'Aininna 'Izzah Zafira, Farah Nur Adiba, Annisa Syarifistaighfarini</i>	
.....	84
KADAR C-REACTIVE PROTEIN, D-DIMER, DAN LAKTAT DEHIDROGENASE SEBAGAI PREDIKTOR LUARAN COVID-19 PADA ANAK: SEBUAH KAJIAN SISTEMATIS	
<i>Laureen Celcilia, Macmilliac Lam</i>	
.....	95
SOMASCAN PROTEOMIC ASSAY	
Teknologi Mutakhir dan Inovatif dalam Deteksi Dini Asbestos-Related Malignat Pleural Mesothelioma	
<i>Yemima P, Catherine Laura Johansyah</i>	
.....	111
POTENSI INJEKSI INTRA-ARTIKULAR SEL PUNCA MESENKIMAL SEBAGAI TERAPI OSTEOARTRITIS LUTUT: TINJAUAN SISTEMATIS MENGENAI EFEKTIVITAS DAN PROFIL KEAMANAN	
<i>Vincentius Mario Yusuf, Ivena Leonita, Aurielle Annalicia Setiawan, Muhammad Yusuf</i>	
.....	120

Laporan Kasus

CLINICAL OUTCOMES OF IVERMECTIN IN COVID-19 TREATMENT: AN EVIDENCE-BASED CASE REPORT FROM SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES

Jason Theola, Muhammad Ikrar Hermanadi, Kahlil Gibran, Syarifaha Ihsan

.....147

Advertorial

PERANG MELAWAN BAHAYA HOAKS COVID-19 DI DUNIA

Ridwan Balatif

.....157

FAKTOR RISIKO APNEA TIDUR OBSTRUKTIF YANG DAPAT DIMODIFIKASI

Kemal Akbar Suryoadji

.....166

KARAKTERISTIK MORFOLOGI *ARCUS PALATOGLOSSUS* DAN *ARCUS PALATOPHARYNGEUS* TERHADAP SKOR KUESIONER *BERLIN* PADA MAHASISWA FK USU ANGKATAN 2016

Vani Wulan Dari,¹ Muhammad Arfiza Putra Saragih²

¹Pendidikan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan

²Departemen Telinga, Hidung, Tenggorokan, Kepala dan Leher, Fakultas Kedokteran,
Universitas Sumatera Utara, Medan

ABSTRAK

Korespondensi:

Vani Wulan Dari

Email Korespondensi:

vanidariwulan@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 4 Agustus 2021

Selesai revisi: 8 November 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.424

Pendahuluan: *Obstructive Sleep Apnea* (OSA) merupakan masalah utama kesehatan masyarakat, dengan prevalensi tinggi. Kuesioner Berlin merupakan kuesioner yang bertujuan untuk skrining OSA. *Arcus palatoglossus* dan *arcus palatopharyngeus* terletak di bagian orofaring yang merupakan tempat yang paling sering terjadinya OSA. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui karakteristik morfologi *arcus palatoglossus* dan *arcus palatopharyngeus* terhadap kuesioner *Berlin* pada mahasiswa FK USU Angkatan 2016 untuk mempermudah skrining OSA.

Metode: Penelitian ini menggunakan pendekatan deskriptif dengan desain *cross sectional*, sedangkan pengambilan sampel menggunakan data primer yaitu pada mahasiswa FK USU angkatan 2016.

Hasil dan Pembahasan: Sebanyak 19,1% mahasiswa FK USU angkatan 2016 mengalami risiko tinggi OSA. Adapun terhadap kelompok yang memiliki risiko tinggi OSA yaitu, kelompok IMT *obese 1* (8,8%), kelompok lingkaran leher besar (14,7%), kelompok adanya hidung tersumbat (17,6%), kelompok *arcus palatoglossus* dan *arcus palatopharyngeus* 1/2 (8,8%), dan kelompok *palatum* rendah (10,3%).

Kesimpulan: Karakteristik *arcus palatoglossus* dan *arcus palatopharyngeus* terhadap kuesioner Berlin di FK USU angkatan 2016 untuk mempermudah skrining OSA didapatkan IMT *obese 1*, lingkaran leher besar, adanya hidung tersumbat, *arcus palatopharyngeus* dan *arcus palatopharyngeus* 1/2 serta *palatum* rendah.

Kata Kunci: *Arcus palatoglossus*, *arcus palatopharyngeus*, kuesioner Berlin, *Obstructive sleep apnea* (OSA)

A MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ARCUS PALATOGLOSSUS AND ARCUS PALATOPHARYNGEUS TOWARDS BERLIN QUESTIONNAIRE SCORE IN USU FK 2016 STUDENTS

ABSTRACT

Introduction : Obstructive sleep apnea (OSA) is a major public health problem, with a high prevalence. The Berlin Questionnaire is a questionnaire aimed at OSA screening. Palus palatoglossus and arcus palatopharyngeus are located in the oropharynx which is the most frequent place of OSA. The purpose of this study was to determine the morphological characteristics of the palatoglossus arcus and palatopharyngeus arcus on the Berlin questionnaire on 2016 USU FK students to facilitate OSA screening.

Method : This study used a descriptive approach with cross sectional design, while the sampling used primary data, namely in USU FK 2016 students.

Result and Discussion : As many as 19.1% of USU Medical Faculty students in 2016 experienced a high risk of OSA. As for the groups that have a high risk of OSA, namely, the obese BMI group 1 (8.8%), the large neck circumference group (14.7%), the nasal congestion group (17.6%), the group of arcus palatoglossus and arcus palatopharyngeus 1/2 (8.8%). and the low palate group (10.3%).

Conclusion : The characteristics of the palatoglossus arch and palatopharyngeus arch on the Berlin questionnaire at USU Medical Faculty 2016 for OSA screening showed that BMI obesity 1, neck circumference was large, nasal congestion, arcus palatopharyngeus and arcus palatopharyngeus 1/2 and low palate.

Keywords: Arcus palatoglossus, arcus palapharyngeus, berlin questionnaire, obstructive sleep apnea (OSA)

1. PENDAHULUAN

Karakteristik morfologi arcus palatoglossus dan arcus palatopharyngeus menjadi acuan untuk deteksi dini pasien dengan *Obstructive Sleep Apnea* (OSA). *Obstructive Sleep Apnea* mempengaruhi sekitar 5% di penduduk negara bagian barat, akan tetapi 80% kasus tidak terdiagnosis.^[1] Dilaporkan bahwa 4% pria, 2% wanita dan 1-3% pada anak mempunyai gejala OSA.^[2] Data prevalensi OSA pada populasi di Indonesia sampai saat ini belum diketahui secara pasti. Sebuah penelitian pada salah satu perusahaan taksi di Jakarta menunjukkan sekitar 25% pengemudi kemungkinan menderita *obstructive sleep apnea* (OSA). Hal ini menunjukkan potensi besarnya masalah *obstructive sleep apnea* (OSA) di Indonesia.^[3] Kuesioner Berlin merupakan kuesioner yang bertujuan untuk skrining atau mengetahui seseorang mempunyai risiko menderita *obstructive sleep apnea* (OSA).^[4]

Arcus palatoglossus dan arcus palatopharyngeus terletak di bagian orofaring yang merupakan tempat yang paling sering terjadinya *obstructive*

sleep apnea. Arcus palatoglossus merupakan lipatan membran mukosa yang menutupi *musculus palatoglossus*. Arcus palatopharyngeus adalah lipatan membran mukosa yang menutup *musculus palatopharyngeus*.^[5] Sampai saat ini, belum ada yang membuat karakteristik arcus palatoglossus dan arcus palatopharyngeus sebagai skrining *obstructive sleep apnea* (OSA).

2. METODE

Penelitian ini merupakan penelitian yang bersifat deskriptif dengan desain *cross sectional study*. Penelitian ini dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan. Kriteria inklusi dalam penelitian ini yaitu, mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara (FK USU) angkatan 2016 yang berusia 20-22 tahun, bersedia menandatangani lembar *informed consent*, dan mengisi kuesioner. Adapun kriteria eksklusi yaitu, mahasiswa FK USU angkatan 2016 yang mengalami tonsilitis, rinitis, dan asma. Berdasarkan perhitungan rumus Lemeshow diperoleh 68 orang sampel dalam penelitian ini. Data

diperoleh dari pengisian kuesioner *Berlin* yang sudah diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia dan divalidasikan dengan angka reabilitas sebesar 0.444. Kuesioner ini digunakan untuk skrining atau mengetahui risiko OSA pada seseorang, yang terdiri dari 10 pertanyaan yang dikelompokkan dalam 3 kategori. Skor kategori 1 positif jika skor totalnya 2 poin atau lebih. Kategori 2 positif jika skor totalnya 2 poin atau lebih. Kategori 3 positif jika totalnya 1 poin.^[6] Nilai kuesioner tersebut dikategorikan menjadi risiko rendah (0-1) dan risiko tinggi (2-3).^[6] Selain itu, diperoleh juga foto arcus pada mahasiswa FK USU. Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan komisi etik dengan nomor registrasi : 49/TGL/KEPK FK USU-RSUP HAM/2019.

3. HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa distribusi usia responden paling banyak adalah pada responden usia 21 tahun dengan jumlah 48 orang (70,6%). Distribusi jenis kelamin responden ditemui laki-laki dengan jumlah 43 orang (63,2%).

Tabel 1. Distribusi Skor *Berlin* Berdasarkan IMT

IMT	Risiko Rendah OSA (%)	Risiko Tinggi OSA (%)	Total (%) n=68
<i>Underweight</i>	8 (11,8)	0 (0)	8 (11,8)
Normal	31 (45,6)	1 (1,5)	32 (47,1)
<i>Overweight</i>	13 (19,1)	3 (4,4)	16 (23,5)
<i>Obese 1</i>	3 (4,4)	6 (8,8)	9 (13,2)
<i>Obese 2</i>	0	3 (4,4)	3 (4,4)

Distribusi IMT responden paling banyak adalah kelompok responden dengan IMT normal yaitu sebanyak 32 orang (47,1%). Berdasarkan **Tabel 1**, risiko OSA tinggi pada kelompok sampel

dengan *obese 1* sebanyak 6 orang (8,8%).

Tabel 2. Distribusi Skor *Berlin* Berdasarkan Lingkar Leher,

Lingkar Leher	Risiko Rendah OSA (%)	Risiko Tinggi OSA (%)	Total (%) n=68
Besar	5 (7,4)	10 (14,7)	15 (22,1)
Sedang	50 (73,5)	3 (4,4)	53 (77,9)

Distribusi lingkar leher responden paling banyak adalah lingkar leher sedang dengan jumlah 53 orang (77,9%). Berdasarkan **Tabel 2**, OSA tinggi pada kelompok sampel lingkar leher besar sebanyak 10 orang (14,7%).

Tabel 3. Distribusi Skor *Berlin* Berdasarkan Hidung Tersumbat

Hidung Tersumbat	Risiko Rendah OSA (%)	Risiko Tinggi OSA (%)	Total (%) n=68
Tidak ada	20 (29,4)	1 (1,5)	21 (30,9)
Ada	12 (17,6)	12 (17,6)	47 (69,1)

Distribusi responden paling banyak dengan kriteria adanya hidung tersumbat dengan jumlah 47 orang (69,1%). Berdasarkan **Tabel 3**, risiko OSA tinggi pada kelompok sampel dengan adanya hidung tersumbat sebanyak 12 orang (17,6%).

Tabel 4. Distribusi Skor *Berlin* Berdasarkan Klasifikasi Arkus

Klasifikasi Arkus	Risiko Rendah OSA (%)	Risiko Tinggi OSA (%)	Total (%) n=68
1/1	8 (11,8)	3 (4,4)	11 (16,2)
1/2	19 (27,9)	6 (8,8)	25 (36,8)
1/3	15 (22,1)	1 (1,5)	16 (23,5)
1/4	2 (2,9)	2 (2,9)	4 (9,5)
1/5	3 (4,4)	0	3 (4,4)
1/6	4 (5,9)	0	4 (9,5)
1/7	3 (4,4)	0	3 (4,4)
1/8	0	1 (1,5)	1 (1,5)
1/10	1 (1,5)	0	1 (1,5)

Distribusi klasifikasi *arcus palatoglossus* dan *arcus palatopharyngeus* responden paling banyak adalah pada responden dengan klasifikasi *arcus* 1/2 dengan jumlah 25 orang (36,8%). Berdasarkan **Tabel 4**, risiko OSA tinggi pada kelompok dengan klasifikasi *arcus* 1/2 sebanyak 6 orang (8,8%).

Tabel 5. Distribusi Skor *Berlin* Berdasarkan Klasifikasi *Palatum*

Klasifikasi <i>Palatum</i>	Risiko Rendah OSA (%)	Risiko Tinggi OSA (%)	Total (%) n=68
Tinggi	19 (27,9)	6 (8,8)	25 (36,8)
Rendah	36 (52,9)	7 (10,3)	43 (63,2)

Distribusi Klasifikasi *palatum* responden paling banyak adalah letak rendah dengan jumlah 43 orang (63,2%). Berdasarkan **Tabel 5**, risiko OSA tinggi pada kelompok sampel dengan klasifikasi *palatum* rendah sebanyak 7 orang (10,3%).

4. PEMBAHASAN

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa IMT risiko OSA tinggi pada kelompok sampel dengan *obese* 1 sebanyak 6 orang (8,8%). Hal tersebut terkait dengan obesitas yang menjadi faktor risiko utama dalam pengembangan terjadinya OSA.^[7] Dari kepustakaan dinyatakan bahwa penderita OSA setidaknya memiliki IMT satu tingkat di atas normal (IMT normal 20-25 kg/m²).^[8] Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa semakin besar IMT maka kemungkinan untuk memiliki risiko OSA semakin besar. Data penelitian menunjukkan penderita *obese* 1 maupun *obese* 2 memiliki kecenderungan berisiko OSA 9,47 kali dibandingkan dengan *overweight* dan IMT normal.^[9] Berdasarkan lingkaran leher risiko OSA tinggi pada kelompok sampel lingkaran leher besar sebanyak 10 orang (14,7%). Hasil penelitian ini sama dengan penelitian Supriyanto dan Deviani (2005) yang menyatakan penumpukan lemak pada daerah leher yang dapat membuat saluran napas atas menjadi lebih sempit akibatnya aliran udara akan semakin menurun dan akan mengalami gangguan napas selama tidur atau dikenal dengan OSA.^[10] Hal ini menunjukkan bahwa data penelitian ini sesuai dengan data penelitian sebelumnya yang mengemukakan bahwa semakin besar lingkaran leher seseorang, maka kemungkinan untuk mengalami OSA semakin tinggi.^[11] Distribusi skor kuesioner Berlin berdasarkan hidung tersumbat risiko OSA tinggi pada kelompok sampel dengan hidung tersumbat ada sebanyak 12 orang (17,6%). Hidung tersumbat dengan OSA sampai saat ini masih belum jelas. Namun, dikatakan bahwa dalam penderita hidung tersumbat mempunyai risiko yang lebih tinggi terkena OSA karena pada hidung tersumbat terjadi penyumbatan hidung yang menyebabkan sumbatan jalan napas atas yang terjadi secara berulang sehingga aliran udara ke paru-paru menjadi terhambat.^[12] Hal ini menunjukkan bahwa data penelitian ini sesuai dengan data penelitian sebelumnya yang mengemukakan

bahwa hidung tersumbat mempunyai risiko lebih tinggi terkena OSA. Berdasarkan klasifikasi *arcus* risiko OSA tinggi pada kelompok dengan klasifikasi *arcus* 1/2 sebanyak 6 orang (8,8%). Dari hasil penelitian ini, didapatkan bahwa klasifikasi *arcus* 1/2 dan 1/1 yang dapat meningkatkan risiko tinggi OSA. Jika secara umum tidak ada masalah dengan klasifikasi *arcus*, tetapi untuk orang dengan risiko tinggi OSA, hal ini sangat bermakna serta dapat memperberat terjadinya OSA. Hal tersebut terkait dengan orang dengan OSA memiliki penurunan lumen saluran napas akibat peningkatan jaringan lunak dan perubahan anatomi faring.^[13] Berdasarkan klasifikasi *palatum*, risiko OSA tinggi pada kelompok sampel dengan klasifikasi *palatum* rendah sebanyak 7 orang (10,3%). Hal ini sesuai dengan pernyataan OSA merupakan hasil dari proses dinamik penyempitan atau lumpuhnya (kolaps) saluran napas atas selama tidur. Obstruksi saluran napas daerah faring terjadi akibat pendorongan lidah dan *palatum* ke belakang yang dapat menyebabkan oklusi nasofaring dan orofaring, yang menyebabkan terhentinya aliran udara, meskipun pernapasan masih berlangsung pada saat tidur.^[14] Tempat paling sering terjadi obstruksi pada populasi dewasa adalah di belakang *uvula*, dan *palatum molle* (velofaring) kemudian pada orofaring, atau kombinasi keduanya.^[15]

5. SIMPULAN

Karakteristik *arcus palatoglossus* dan *arcus palatopharyngeus* terhadap kuesioner Berlin di FK USU angkatan 2016 untuk mempermudah skrining OSA didapatkan IMT *obese* 1, lingkaran leher besar, adanya hidung tersumbat, *arcus palatopharyngeus* dan *arcus palatopharyngeus* 1/2 serta *palatum* rendah.

6. SARAN

Diharapkan bisa dilakukan penyuluhan kepada masyarakat tentang pentingnya menjaga berat badan ideal dalam mengontrol faktor risiko maupun perkembangan dari OSA termasuk pola makan dan aktivitas fisik yang teratur. Diharapkan pada penelitian selanjutnya

untuk menghubungkan morfologi *arcus palatoglossus* dan *arcus palatopharyngeus* terhadap berbagai faktor risiko dari OSA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kaffah, S., Susanto, A.D. Pengaruh Obstructive Sleep Apnea (OSA) Terhadap Fungsi Kognitif. *Jurnal Respirologi Indonesia*. 2015;35(4):247-259.
2. Mukhlis, M., Bakhtiar, A. Obstructive Sleep Apnea (OSA), Obesitas Hypoventilation Syndrome (OHS) dan Gagal Napas. *Jurnal Respirasi*. 2015;1(3):94-102.
3. Susanto, A., 2014. Peran penyiapan kerja pengemudi taksi dengan obstructive sleep apnea dan tanpa obstructive sleep apnea terhadap waktu reaksi dan risiko kecelakaan. universitas gajah mada: 1-17.
4. El-Sayed, I. Comparison of four sleep questionnaires for screening obstructive sleep apnea. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2012;61(4):432-441.
5. Snell, R. 2012. Anatomi Klinis Berdasarkan Sitem. Buku Kedokteran EGC.
6. Daniel, E., Halle, R., Cynthia, Feltner., 2017. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality (US).
7. Garg R, Singh A, Prasad R, Saheer S, Jabeed P, Verma R. A comparative study on the clinical and polysomnographic pattern of obstructive sleep apnea among obese and non-obese subjects. *Ann Thorac Med*. 2012;7(1):26-30.
8. Putra Idea, Pradipta Ipy. Ent Update Publikasi Ilmiah Program Studi THT-KL FK Udayana. Publ Ilm Program Studi THT-KL FK Udayana. 2017.
9. Wiadnyana IPGP, Susanto AD, Amri Z, Antariksa B. Prevalensi Kemungkinan Obstructive Sleep Apnea dan Faktor-Faktor yang Berhubungan pada Pengemudi Taksi X di Jakarta. *Jurnal Respirologi Indonesia*. 2010;30(1)
10. Supriantno B., Deviani R. Obstructive sleep apnea syndrome

- pada anak. *Jurnal Sari Pediatri*. 2005;7(2):77-84.
11. Wiadnyana IPGP, Susanto AD, Amri Z, Antariksa B. Prevalensi Kemungkinan Obstructive Sleep Apnea dan Faktor-Faktor yang Berhubungan pada Pengemudi Taksi X di Jakarta. *Jurnal Respirologi Indonesia*. 2010;30(1)
 12. Setiawan I. Hubungan Rinitis Alergi dan Obstruktif Sleep Apneu di Poli THT RS Universitas Muhammadiyah Malang. *Jurnal Sainika Medika* . 2015;11(2):133-135.
 13. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata K M, Setiyohadi B, Syam AF. Ilmu Penyakit Dalam. VI. Vol. 1–2838. Interna Publishing; 2014.
 14. Rasjid, M., Yogiarto, M. Obstructive Sleep Apnea (OSA). Medika Tadulako, *Jurnal Ilmiah Kedokteran* . 2015; 2: 9–24.
 15. Laksmidewi P, Adnyana IMO, Susilawati NM, Witari NP, Yuliani D, Gondowardaja Y. Neurology in Elderly Hope for Healthy and Successful Aging. Udayana University Press; 2016.

HUBUNGAN ANTARA BERAT LAHIR DENGAN REFLUKS GASTROESOFAGUS PADA BAYI USIA 0–1 TAHUN

Hamzah Haryo Prakoso,¹ Evi Rokhayati,² Dwi Hidayah²

¹ Program Studi Sarjana Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta

² Bagian Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Dr. Moewardi, Surakarta

ABSTRAK

Korespondensi:

Hamzah Haryo Prakoso

Email Korespondensi:

hamzah131099@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 4 Agustus 2021
Selesai revisi: 31 Oktober
2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.426

Pendahuluan: Bayi berat lahir rendah merupakan populasi yang berisiko mengalami refluk gastroesofagus dan komplikasinya karena sistem pencernaan yang belum sempurna. Namun, hubungan tersebut masih bersifat kontroversial. Keterbaruan penelitian ini adalah tidak ada penelitian serupa yang dilakukan di Kota Surakarta dan belum banyak yang menggunakan populasi dengan rentang usia 0–1 tahun. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara berat lahir dengan refluk gastroesofagus pada bayi usia 0–1 tahun.

Metode: Penelitian kasus kontrol pada bayi usia 0–1 tahun yang dibawa ke Puskesmas Ngoresan, Surakarta. Sampel diperoleh dengan metode *purposive sampling* pada bulan April–Mei 2021 dengan instrumen penelitian berupa kuesioner karakteristik bayi dan *infant-gastroesophageal reflux questionnaire*.

Hasil: Didapatkan 60 sampel yang terbagi menjadi kelompok kasus dan kontrol dengan perbandingan 1:1. Tidak ditemukan hubungan bermakna antara berat lahir dengan refluk gastroesofagus ($p = 0,612$).

Pembahasan: Penelitian yang dilakukan di Semarang dan Italia menyatakan tidak terdapat hubungan antara berat lahir dengan refluk gastroesofagus. Hubungan tersebut lebih terlihat pada kasus bayi dengan berat lahir <1.500 gram dan riwayat faktor penyakit atau gangguan lain seperti displasia bronkopulmoner atau penyakit paru kronik.

Simpulan: Tidak terdapat hubungan antara berat lahir dengan refluk gastroesofagus pada bayi usia 0–1 tahun.

Kata Kunci: bayi, berat lahir, penyakit refluk gastroesofagus, refluk gastroesofagus, regurgitasi

GASTROESOPHAGEAL REFLUX RISK IN LOW BIRTH WEIGHT INFANTS AGE 0–1 YEAR

ABSTRACT

Background: Low birth weight babies are population at risk for gastroesophageal reflux and its complications due to physiologic immaturity of digestive system. However, the pathomechanism remains unclear. There is no similar study conducted in Surakarta City and still lack of studies on 0-1 year infants. The aim of this study is to evaluate Gastroesophageal reflux risk in low birth weight infants age 0–1 year.

Method: Case control study on infants aged 0–1 year in Ngroesan Public Health Center, Surakarta. Samples were obtained by purposive sampling method in April–May 2021 with a questionnaire on infant characteristics and the Infant-Gastroesophageal Reflux Questionnaire as research instruments.

Results: There were 60 samples divided into case and control groups with a 1:1 ratio. There was no significant relationship between birth weight and gastroesophageal reflux ($p = 0.612$).

Discussion: Research conducted in Semarang and Italy declared no correlation between birth weight and gastroesophageal reflux. The relationship is more visible if infants have a birth weight <1,500 grams and a history of the disease such as bronchopulmonary dysplasia or chronic lung disease.

Conclusion: There is no relationship between birth weight and gastroesophageal reflux in infants aged 0–1 years

Keywords: gastroesophageal reflux, gastroesophageal reflux disease, infant, birth weight, regurgitation

1. PENDAHULUAN

Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR) merupakan bayi dengan berat lahir di bawah 2.500 gram terlepas dari usia kehamilan. Kondisi ini merupakan salah satu permasalahan utama kesehatan anak di Indonesia karena memiliki angka mortalitas yang tinggi. Urgensi dari kondisi BBLR yaitu penyebab paling sering kematian neonatus di Indonesia dengan risiko 9,89 kali lebih tinggi dibandingkan neonatus dengan berat lahir normal.^[1,2]

Selama masa pertumbuhan, anak dengan riwayat BBLR juga rentan terhadap beberapa gangguan dan penyakit. Dimulai dari pada saat tepat setelah dilahirkan, masa kanak-kanak, remaja hingga dewasa. Kondisi tersebut meliputi komplikasi selama persalinan, gangguan metabolisme, gangguan pernapasan, gangguan pencernaan, infeksi, gagal tumbuh, gangguan mental, gangguan kecerdasan, penyakit jantung, penyakit ginjal, penyakit hati, dan lain-lain.^[3,4]

Salah satu gangguan yang ditemukan pada BBLR yang berkaitan dengan belum sempurnanya sistem pencernaan adalah Refluks

Gastroesofagus (RGE). Kondisi BBLR khususnya yang juga mengalami prematuritas (bayi yang lahir dengan usia kehamilan di bawah 37 minggu), memiliki prevalensi 22% lebih tinggi dan berisiko 2,6 kali mengalami RGE dibanding Bayi Berat Lahir Cukup (BBLC).^[5,6] Definisi dari RGE sendiri merupakan naiknya isi lambung ke esofagus yang ditandai dengan adanya regurgitasi atau muntah. RGE umumnya tidak berbahaya, tetapi perlu diwaspadai karena dapat berkembang menjadi Penyakit Refluks Gastroesofagus (PRGE).^[7,8]

Tanda dari PRGE adalah adanya gejala yang mengganggu, penurunan kualitas hidup, atau timbulnya komplikasi seperti masalah makan dan gagal tumbuh.^[9] Dilaporkan sebanyak 25% BBLR, khususnya yang juga mengalami prematuritas, dipulangkan dari rumah sakit dengan mendapatkan pengobatan PRGE.^[10] BBLR juga merupakan populasi yang berisiko tinggi mengalami RGE, PRGE hingga komplikasinya.^[11]

Hubungan antara BBLR dan RGE sendiri masih bersifat kontroversial di mana beberapa penelitian melaporkan

bahwa BBLR tidak berhubungan dengan RGE.^[12,13] Perlu dilakukan penelitian lainnya dengan lokasi yang berbeda agar dapat diambil kesimpulan yang lebih mewakili populasi. Keterbaruan dari penelitian ini adalah belum banyak penelitian yang menggunakan populasi dengan rentang usia 0–1 tahun dan belum adanya penelitian serupa di Kota Surakarta, khususnya Puskesmas Ngoreasan. Oleh karena itu, peneliti tertarik mengetahui lebih lanjut mengenai hubungan antara refluks gastroesofagus dengan berat lahir pada bayi usia 0–1 tahun.

2. METODE

Penelitian ini bersifat analitik observasional dengan rancangan kasus kontrol. Lokasi yang digunakan pada penelitian adalah Puskesmas Ngoreasan Surakarta.

Subjek penelitian yang digunakan adalah bayi usia 0–1 tahun dengan populasi terjangkau berupa bayi usia 0–1 tahun yang dibawa ke Puskesmas Ngoreasan Kota Surakarta. Subjek penelitian memiliki kriteria inklusi orang tua atau wali bersedia menjadi responden serta kriteria eksklusi berupa: (1) Data tidak lengkap, (2) Alergi protein susu sapi, (3) Mengonsumsi obat-obatan (*calcium channel blockers*, *methylxanthin*, *diazepam*, *teofilin*) dan antibiotik saat neonatus, dan (4) Menderita penyakit (misalnya penyakit kelainan jantung, kelainan saluran cerna, hernia diafragma, gangguan perkembangan neurologis, kelainan kromosom, asma, epilepsi, fibrosis kistik, penyakit paru interstitial, dan hipertrofi adenoid).

Sampel dipilih menggunakan teknik *purposive sampling* dengan besar sampel 60 responden, yaitu 30 sebagai kelompok kasus dan 30 sebagai kelompok kontrol.

Variabel tergantung yang dipakai yaitu RGE (adanya riwayat regurgitasi 2 minggu terakhir). Sementara variabel bebas adalah berat lahir (berat badan yang diukur tepat setelah kelahiran) yang didefinisikan sebagai BBLR (<2.500 gram) dan BBLC (≥2.500 gram). Analisis data dilakukan secara dua variabel memakai tes *Fisher's Exact*.

Penelitian sudah sudah mendapatkan kelayakan etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi dengan nomor: 320/II/HREC/2021.

3. HASIL PENELITIAN

Hasil pengambilan data didapatkan kelompok kasus sebanyak 30 responden yang mengalami RGE dan kelompok kontrol sebanyak 30 responden yang tidak mengalami RGE.

Data selanjutnya diuji dengan analisis dua variabel menggunakan tes *Fisher's Exact* dan didapatkan nilai *phi* (*p*) sebesar 0,612 ($\alpha = 0,05$) (Tabel 1). Artinya, tidak terdapat hubungan yang bermakna antara RGE dan berat lahir.

Berdasarkan karakteristik responden (Tabel 2), karakteristik usia yang menunjukkan perbedaan distribusi relatif besar. Sementara untuk karakteristik lain, distribusi pada kelompok kasus dan kontrol relatif sama.

Berdasarkan *Infant-Gastroesophageal Reflux Questionnaire* (I-GERQ) (Tabel 3), hasil semua kelompok kasus memiliki skor ≤9. Artinya, dinyatakan sebagai suatu kondisi yang fungsional.

Tabel 1. Hubungan Berat Lahir dengan RGE di Puskesmas Ngoreasan Kota Surakarta

Berat Lahir	RGE		<i>p</i>
	Ya	Tidak	
<2.500	3	1	,612
≥2.500	27	29	
Total	30	30	

Tabel 2. Karakteristik responden

Karakteristik	Kasus n=30 (%)	Kontrol n=30 (%)
Berat Lahir		
- BBLR	3 (10,0)	1 (3,3)
- BBLC	27 (90,0)	29 (96,7)
Usia		
- ≤2 Bulan	13 (43,3)	2 (6,7)
- 2–4 Bulan	16 (53,3)	11 (36,7)
- >4 Bulan	1 (3,3)	17 (56,7)
Jenis Kelamin		
- Laki-laki	13 (43,3)	13 (43,3)
- Perempuan	17 (56,7)	17 (56,7)
Bayi prematur		

- Ya	6 (20,0)	4 (13,3)
- Tidak	24 (80,0)	26 (86,7)
Jenis Susu		
- ASI	16 (53,3)	22 (73,3)
- Formula	2 (6,7)	4 (13,3)
- Kombinasi	12 (40,0)	4 (13,3)
Paparan asap Rokok		
- Ya	18 (60,0)	17 (56,7)
- Tidak	12 (40,0)	13 (43,3)
Riwayat Keluarga RGE		
- Ya	12 (40,0)	6 (20,0)
- Tidak	18 (60,0)	24 (80,0)

Tabel 3. Interpretasi I-GERQ
Berdasarkan Usia

Usia anak (bulan)	Interpretasi I-GERQ		
	Tidak RGE n (%)	RGE Fung- sional n (%)	Mung- kin PRGE n (%)
≤2 Bulan	6,7	43,3	0
2–4 Bulan	36,7	53,3	0
>4 Bulan	56,7	3,3	0
Total	100,0	100,0	0

4. PEMBAHASAN

Hasil penelitian yang didapatkan pada tabel 1 menyatakan berdasarkan karakteristik usia, minoritas kelompok kasus memiliki usia >4 bulan yaitu satu bayi (3,3%). Sementara minoritas kelompok kontrol memiliki usia ≤ 2 bulan yaitu dua bayi (6,7%). Pada kelompok kasus, mayoritas anak memiliki rentang usia 2-4 bulan yaitu 16 anak (53,3%). Diikuti dengan usia ≤ 2 bulan yaitu 13 anak (43,3%). Hal ini sejalan dengan hasil penelitian ini, Vandenplas et al.^[14] mengatakan prevalensi RGE pada bayi usia 0–1 tahun cukup tinggi, berkisar antara 3–87%. Jika rentang usia dipersempit, rentang usia 2–4 bulan merupakan kelompok dengan prevalensi RGE tertinggi pada anak. Leung dan Hon^[15] menyebutkan dalam penelitiannya bahwa RGE terjadi pada 50% bayi di bawah usia dua bulan, 60–70% bayi usia 3–4 bulan, dan 5% bayi pada usia 12 bulan. Selain itu, usia yang lebih muda juga merupakan faktor risiko dari kejadian regurgitasi pada anak^[16].

Bayi yang mengalami RGE dengan jenis kelamin perempuan memiliki jumlah yang lebih banyak dibanding jenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 17 bayi (56,7%). Namun menurut Ndraha^[17], jenis kelamin laki-laki dan perempuan memiliki risiko yang setara dan tidak ada perbedaan yang pasti.

Karakteristik menurut status bayi prematur didapatkan baik di kelompok kasus maupun kontrol mayoritas bukan merupakan bayi prematur. Pada kelompok kasus, bayi prematur hanya berjumlah 6 bayi (20,0%). Sementara yang bukan bayi prematur berjumlah 24 bayi (80,0%). Berdasarkan penelitian yang sebelumnya pernah dilakukan, RGE seharusnya berhubungan dengan bayi prematur di mana prevalensi RGE pada bayi prematur lebih tinggi 22% dibanding bayi dengan usia kehamilan cukup^[6]. Selain itu, bayi prematur juga merupakan populasi yang berisiko tinggi mengalami PRGE. Dilaporkan sebanyak 25% bayi prematur yang dipulangkan dari rumah sakit mendapatkan pengobatan PRGE. Sebuah penelitian skintografi menyebutkan bahwa insidensi RGE pada bayi prematur dengan gejala sebesar 71,2% sementara tanpa

gejala sebesar 61,1%^[10,18]. Tidak signifikannya hubungan RGE dan BBLR pada penelitian ini dapat disebabkan karena pengaruh dari faktor perancu yaitu usia seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya.

Jenis susu pada penelitian ini dibagi menjadi tiga kategori yaitu ASI, susu formula dan kombinasi ASI-susu formula. Didapatkan hasil bahwa bayi yang mengalami RGE sebagian besar mengonsumsi jenis susu ASI yaitu 16 bayi (53,3%) dan kombinasi ASI-susu formula yaitu 12 bayi (40,0%). Hasil pada penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Van Howe dan Storms^[19], di mana ASI bukan merupakan faktor protektif dari RGE fungsional atau PRGE. Namun, penelitian lain menunjukkan bahwa bayi yang disusui dengan ASI relatif lebih jarang terjadi RGE dibanding bayi yang diberi susu formula. Pemberian ASI juga dikaitkan dengan resolusi RGE yang lebih cepat^[15].

Berdasarkan hasil penelitian, kelompok kasus maupun kontrol yang termasuk perokok pasif cukup tinggi yaitu 18 bayi (60,0%) dan 17 bayi (56,7%). Sama halnya dengan penelitian Drope et al.^[20] yang mengatakan bahwa dalam skala nasional pun Indonesia memiliki angka perokok pasif tertinggi di dunia, yaitu 79%. Sejalan dengan hasil penelitian ini, penelitian lain menyatakan bahwa paparan asap rokok bukan merupakan faktor risiko RGE^[21]. Namun, penelitian yang dilakukan oleh Curien-Chotard dan Jantchou^[22] menunjukkan sebaliknya dimana asap tembakau diketahui menginduksi relaksasi dari sfingter esofagus bagian bawah sehingga terjadinya RGE.

Pada penelitian ini, mayoritas bayi dengan RGE tidak memiliki riwayat RGE pada keluarga. Namun, tidak terdapat data yang mendukung bahwa riwayat RGE pada keluarga bukan merupakan faktor risiko. Curien-Chotard dan Jantchou^[22] mengatakan dalam penelitiannya bahwa riwayat keluarga pada generasi pertama atau kedua merupakan faktor risiko kuat untuk kejadian RGE fungsional atau PRGE. Selain itu riwayat PRGE pada keluarga

juga merupakan faktor predisposisi terjadinya PRGE kronis yang berat^[6].

Berdasarkan tabel 3, semua bayi yang mengalami RGE tergolong RGE fungsional. Instrumen yang digunakan pada penelitian ini adalah *Infant-Gastroesophageal Reflux Questionnaire* (I-GERQ) dengan mengumpulkan data karakteristik klinis pasien RGE. Instrumen ini merupakan uji penapisan PGRE pada anak yang direkomendasikan oleh IDAI. Skor ≤ 9 dinyatakan sebagai RGE fungsional, sementara skor > 9 dinyatakan kemungkinan PGRE dan membutuhkan pemeriksaan lebih lanjut^[23].

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara RGE dengan berat lahir. Hubungan RGE dan BBLR masih kontroversial. Landasan dari penentuan hipotesis yang menyatakan bahwa RGE berhubungan dengan berat lahir pada bayi usia 0–1 tahun yaitu penelitian yang dikerjakan oleh Yuliantri et al. di tahun 2016.^[5] Penelitian dengan rancangan kasus kontrol ini dilakukan di Puskesmas Malalayang Kota Manado dengan besar sampel 60 responden (30 kasus dan 30 kontrol). Penelitian tersebut menyatakan bahwa BBLR berisiko 2,6 kali lebih tinggi mengalami RGE dibanding BBLR.

Dalam penelitian tersebut, dijelaskan bahwa hubungan antara RGE dan berat lahir disebabkan karena pada BBLR, otot sfingter esofagus bawah masih belum sempurna. BBLR juga sering mengalami gangguan pernapasan sehingga menyebabkan relaksasi kronik sfingter esofagus bawah. Cara bernapas yang abnormal (terlalu keras atau cepat) dapat mempengaruhi otot lambung bagian atas sehingga terjadi relaksasi dari sfingter esofagus yang bertahan. Selain itu, BBLR juga dikaitkan dengan belum sempurnanya perkembangan saluran cerna dan sistem imun sehingga meningkatkan kejadian regurgitasi akibat hipersensitivitas terhadap protein susu sapi.^[5] Hal tersebut juga sesuai dengan penelitian Cheema dan Prakash^[13] bahwa BBLR merupakan populasi yang berisiko tinggi mengalami RGE, PRGE hingga komplikasinya.

Lain halnya dengan pernyataan sebelumnya, penelitian di Posyandu

Penggaron Lor Kota Semarang mengatakan tidak terdapat hubungan antara RGE dan BBLR.^[11] Penelitian tersebut merupakan penelitian *cross sectional* yang meneliti faktor risiko terjadinya regurgitasi pada bayi usia 0–6 bulan. Penelitian terbaru yang dilakukan di Italia juga menyatakan berat lahir berhubungan dengan kolik infantil tetapi tidak dengan RGE.^[12]

Beberapa penelitian lain yang menyatakan hubungan antara RGE dan BBLR secara spesifik menyatakan bahwa hubungan tersebut lebih terlihat pada kasus Berat Badan Lahir Sangat Rendah (BBLSR) dan Berat Badan Lahir Amat Sangat Rendah (BBLASR) di mana berat lahir < 1.500 gram. Selain itu, kejadian RGE pada BBLR lebih sering dipengaruhi oleh faktor penyakit atau gangguan lain seperti displasia bronkopulmoner dan penyakit paru kronik.^[24,25] Sementara pada penelitian ini, berat lahir berada di rentang < 3.500 gram dan penyakit atau gangguan lain yang dapat menimbulkan RGE merupakan kriteria eksklusi.

Selain itu, tidak signifikannya hubungan RGE dan BBLR pada penelitian ini dapat disebabkan karena pengaruh dari faktor perancu. Minoritas kelompok kasus memiliki usia > 4 bulan yaitu satu bayi (3,3%). Sementara minoritas kelompok kontrol memiliki usia ≤ 2 bulan yaitu dua bayi (6,7%).

Berdasarkan uraian di atas, dapat disimpulkan bahwa hubungan RGE dengan BBLR bersifat kontroversial. Tidak signifikannya hubungan RGE dengan BBLR pada penelitian ini dapat disebabkan karena sampel memiliki berat lahir pada rentang 1.500–3.500, tidak memiliki riwayat displasia bronkopulmoner dan penyakit paru kronik, dan dipengaruhi oleh faktor usia.

Penelitian ini memiliki keterbatasan berupa tidak semua faktor perancu dapat dikendalikan dan adanya bias karena menggunakan desain retrospektif yang bergantung pada ingatan responden.

5. SIMPULAN

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara RGE dan berat lahir pada bayi usia 0–1 tahun.

6. SARAN

Pengembangan untuk penelitian selanjutnya dapat memakai rancangan penelitian kohort prospektif agar dapat mengontrol faktor perancu seperti usia dan menghindari terjadinya bias akibat mengandalkan ingatan responden.

Saran untuk pihak puskesmas agar dapat mempertahankan kualitas program Kesehatan Ibu dan Anak (KIA) khususnya sosialisasi edukatif terkait metode pencegahan RGE dan risikonya pada anak dengan BBLR. Selain itu, masyarakat terutama orang tua dengan anak BBLR diharapkan tetap mewaspadai timbulnya RGE dan aktif melakukan pencegahan RGE.

DAFTAR PUSTAKA

- Suparmi S, Chiera B, Pradono J. Low birth weights and risk of neonatal mortality in Indonesia. *Health Science Journal of Indonesia* 2016; 7(2):113-117.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan Indonesia 2019. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2020.
- Negrato CA, Gomes MB. Low birth weight: Causes and consequences. *Diabetology & metabolic syndrome* 2013; 5(1):1-8.
- Islam MM. The effects of low birth weight on school performance and behavioral outcomes of elementary school children in Oman. *Oman medical journal* 2015; 30(4):241.
- Yuliantari KR, Manoppo JIC, Lestari H. Hubungan antara bayi berat lahir rendah dengan kejadian refluks gastroesofagus di Puskesmas Kecamatan Malalayang. *e-CliniC* 2016; 4(2).
- Rostas SE, McPherson C. Acid suppression for gastroesophageal reflux disease in infants. *Neonatal Network* 2018; 37(1):33-41.
- Hegar B. Muntah. Dalam: Juffrie M, Soenarto SS, Oswari H, Arief S, Rosalina I, Mulyani NS. Buku ajar gastroenterologi-hepatologi jilid 1. Jakarta: Balai Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2012:137.
- Hegar B, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux: Natural evolution, diagnostic approach and treatment. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2013; 55(1):1-7.
- Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, Di Lorenzo C, Gottrand F, Gupta S, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the NASPGHAN and the ESPGHAN. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2018; 66(3):516.
- Candela NM, Lightdale JR. Therapies for gastroesophageal reflux. Dalam: Benitz, WE (2018). *Infectious disease and pharmacology: neonatology questions and controversies*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2018:227-240.
- Silmi BT. Faktor risiko regurgitasi pada bayi usia 0 – 6 bulan - studi analitik observatif di Desa Penggaron Lor Semarang [Skripsi]. Semarang: Universitas Sultan Agung; 2014.
- Baldassarre ME, Di Mauro A, Salvatore S, Tafuri S, Bianchi FP, Dattoli E, Morando L, et al. Birth weight and the development of functional gastrointestinal disorders in infants. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition* 2020; 23(4):366.
- Cheema HA, Prakash A. Gastroesophageal reflux disease: Review of pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and its management in infant and children. *ResearchGate* 2014; 2(3): 126-38.
- Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, Chouraqui JP, ÇokuĐraĐ F, Harb T, et al. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2015; 61 (5): 531.
- Leung AK, Hon KL. Gastroesophageal reflux in children: An updated review. *Drugs in context* 2019; 8.
- Steutel NF, Zeevenhooven J, Scarpato E, Vandenplas Y, Tabbers MM, Staiano A, Benninga MA. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in

- European Infants and Toddlers. The Journal of Pediatrics 2020; 221: 107-114.
17. Ndraha S. Penyakit refluks gastroesofageal. Medicinus 2014; 27(1):5-7.
 18. Kultursay N. Gastroesophageal reflux (GER) in preterms: Current dilemmas and unresolved problems in diagnosis and treatment. The Turkish Journal of Pediatrics 2012; 54 (6).
 19. Van Howe RS, Storms MR. Gastroesophageal reflux symptoms in infants in a rural population: longitudinal data over the first six months. BMC Pediatr 2010; 10:7.
 20. Drope J, Schluger N, Cahn Z, Drope J, Hamill S, Islami F, Liber A, et al. The Tobacco Atlas 2018. Atlanta: American Cancer Society and Vital Strategies.
 21. Campanozzi A, Boccia G, Pensabene L, Panetta F, Marseglia A, Strisciuglio P, et al. Prevalence and natural history of gastroesophageal reflux: pediatric prospective survey. Pediatrics 2009; 123(3): 779–83.
 22. Curien-Chotard M, Jantchou P. Natural history of gastroesophageal reflux in infancy: New data from a prospective cohort. BMC pediatrics 2020; 20: 1-8.
 23. Subijanto MS, Firmansyah A, Juffrie M, Syarif BH, Ranuh RG, Athiyyah AF, Supriatmo, et al. Rekomendasi gangguan saluran cerna fungsional. Jakarta: Balai Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia 2016; 2–4.
 24. Fuloria M, Hiatt D, Dillard RG, O'Shea TM. Gastroesophageal reflux in very low birth weight infants: association with chronic lung disease and outcomes through 1 year of age. Journal of Perinatology 2000; 20(4), 235-239.
 25. Mendes TB, Mezzacappa MA, Toro AA, Ribeiro JD. Risk factors for gastroesophageal reflux disease in very low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia. Jornal de pediatria 2008; 84: 154-159.

PENGARUH VARIASI JENIS STIMULUS INFORMASI PADA MEMORI JANGKA PENDEK

Soufika Zamharira Rokan¹, Aldy Safruddin Rambe²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

²Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

ABSTRAK

Korespondensi:

Soufika Zamharira Rokan

Email Korespondensi:

soufirokan@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 13 Juli 2021
Selesai revisi: 2 November
2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.451

Pendahuluan: Memori merupakan suatu mekanisme penyimpanan informasi yang didapat untuk diingat kembali. Khususnya bagi mahasiswa yang sebagian besar waktunya dihabiskan untuk menerima pengetahuan baru, memori jangka pendek lebih sering digunakan. Bentuk memori ini kemudian akan dikonsolidasikan ke memori jangka panjang. Beberapa penelitian mengindikasikan bahwa tingkat atensi seseorang yang menerima stimulus multisensori akan lebih tinggi dibandingkan stimulus unisensori. Dikarenakan atensi erat kaitannya dengan memori, maka jenis stimulus tersebut dapat mempengaruhi kinerja memori jangka pendek seseorang.

Metode: Penelitian ini merupakan studi analitik-eksperimental dengan rancangan *posttest only design*. Kinerja memori jangka pendek diukur dengan *Digit Span*. Terdapat tiga kelompok yang masing-masing akan diuji dengan tiga jenis stimulus yang berbeda. Mencakup stimulus auditori, visual dan audiovisual. Hasil pengukuran dianalisis menggunakan uji *one way ANOVA*. Nilai $p \leq 0,05$ dianggap signifikan

Hasil: Terdapat perbedaan skor signifikan pada hasil *Digit Span* ketiga kelompok dengan nilai $p = 0.003$ ($p \leq 0.05$) pada uji *one-way ANOVA*. Pada uji Bonferroni, kelompok audiovisual merupakan kelompok dengan hasil yang paling baik dengan p sebesar 0.016 terhadap kelompok auditori dan kelompok visual

Pembahasan: Diberikannya dua stimulus berdampak jauh lebih baik terhadap memori jangka pendek dibanding dengan pemberian satu stimulus. Hal ini terjadi karena adanya integrasi di korteks asosiasi parietal-temporal-okspital terhadap dua atau lebih stimulus yang diberikan secara bersamaan. Pengolahan input yang diterima oleh otak menjadi lebih mudah dan didapatkan *output* ingatan yang lebih lengkap.

Simpulan: Terdapat pengaruh yang signifikan berdasarkan stimulus informasi terhadap memori jangka pendek. Jenis stimulus audiovisual memberikan hasil skor test *Digit Span* yang lebih baik dibandingkan dengan stimulus tunggal audio dan visual.

Kata Kunci: *Digit span*, memori jangka pendek, stimulus informasi

THE EFFECT OF VARIOUS STIMULI OF INFORMATION ON SHORT-TERM MEMORY

ABSTRACT

Background: Memory acts as a storage mechanism for obtained knowledge which can be retrieved later. Especially for students who spend most of their time receiving new information, short-term memory is often being used before being consolidated to the long-term memory. The past researches have indicated that individual's attention who received multisensory stimuli would be improved than those who received unisensory stimulus. In which attention is closely related to memory, thus stimuli can affect an individual's short-term memory performance

Method: This present study is an analytic-experimental study with a posttest-only design. Short-term memory capability is measured by the Digit Span test. Each of the three groups was given three different stimuli namely auditory, visual, and audiovisual. The score would be analyzed using a one-way ANOVA statistical test. In which the p -value $\leq 0,05$ is considered significant.

Results: There are significant score differences of Digit Span among the three groups with different stimuli. The p -value of 0.003 is obtained on the ANOVA test. On Bonferroni statistical test, the audiovisual group has the highest score with the 0.016 p -values compared to the auditory group and 0.005 compared to the visual group.

Discussion: Two stimuli of information provided a better impact on short-term memory than giving one stimulus. This occurs because of the integration in the parietal-temporal-occipital association cortex to two or more stimuli that are given simultaneously. Processing the input received by the brain becomes easier and a more complete memory output is obtained.

Conclusion: There is a significant result on this study by giving different type of stimuli towards short-term memory performance. Audiovisual stimuli gives better score result on the Digit Span test compared to single stimulus, either audio or visual.

Keywords: Digit Span, short-term memory, stimuli of information

1. PENDAHULUAN

Belajar dan mengingat merupakan dasar bagi individu untuk mengadaptasikan perilaku dengan lingkungan eksternal. Tanpa mekanisme ini, individu tidak dapat menjalankan dan merencanakan aktivitas sehari-hari dengan baik. Di sinilah memori berperan sebagai suatu mekanisme penyimpanan informasi untuk dapat diingat kembali^[1]. Memori itu sendiri merupakan kemampuan mental untuk menyimpan dan mengingat kembali sensasi, kesan, dan ide-ide^[3]. Memori tersimpan di otak dalam bentuk perubahan sensitivitas dasar transmisi sinaps antar neuron karena adanya aktivitas persarafan^[4].

Dalam pengaplikasiannya pada kehidupan sehari-hari, memori jangka pendek cenderung lebih sering digunakan, khususnya pada mahasiswa.

Pada proses pembelajaran, bentukan informasi akan disimpan pada memori jangka pendek sebelum nantinya akan dikonsolidasikan ke memori jangka panjang^[2]. Maka dari itu, penting untuk menganalisis dan mengetahui jenis stimulus mana yang dapat merealisasikan kinerja terbaik memori jangka pendek guna memaksimalkan kemampuan fisiologis.

Melalui memori ini, informasi dapat diproses secara cepat yang berguna untuk membuat perencanaan dan keputusan^[1]. Ada beberapa faktor yang dapat memengaruhi memori jangka pendek, diantaranya faktor usia, genetik, jenis kelamin, hormon, nutrisi, stres, inhalasi aromaterapi dan stimulasi yang diberikan^[5]^[6]^[7]. Dari beberapa faktor di atas, faktor yang dapat dimodifikasi dan dapat langsung

diterapkan pada kehidupan sehari-hari adalah bagaimana seorang individu memilih jenis stimulus yang digunakannya untuk menginisiasi memori jangka pendek.

Jenis stimulus itu sendiri terbagi dalam berbagai macam jenis namun yang paling sering digunakan adalah jenis stimulus informasi visual yang diinput melalui mata dan diproses di korteks visual primer dan area asosiasi visual pada lobus oksipitalis^{[8][9]}. Stimulus auditori yang diinput melalui telinga dan diproses di korteks auditori primer dan area asosiasi auditori di lobus temporalis^{[10][11]}. Lalu stimulus audiovisual yang merupakan penggabungan dari kedua jenis stimulus di atas dan diasosiasikan di area asosiasi parieto-oksipitotemporal^[12].

2. METODE

Penelitian ini merupakan studi analitik-eksperimental dengan *posttest only design*. Penelitian dilakukan di ruang kelas Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara (FK USU) dengan waktu pengambilan dan pengumpulan data pada bulan September - Oktober 2019. Populasi terjangkau pada penelitian ini merupakan mahasiswa FK USU angkatan 2016 dengan jumlah sampel sebesar 48 orang.

Penelitian ini menggunakan tes *Digit Span* yang merupakan suatu rangkaian tes untuk mengukur kinerja memori jangka pendek^{[13][14]}. Tes ini terdiri dari 3 bagian, yaitu *Digit Span Forward* (DSF) dimana responden diminta mengulangi angka sesuai dengan urutannya pada soal, *Digit Span Backward* (DSB) yaitu pengulangan angka secara terbalik dari urutan akhir ke urutan awal, dan *Digit Span Sequencing* (DSS) dimana responden harus mengurutkan angka pada soal dari nominal terkecil ke terbesar. *Digit Span* telah digunakan pada *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) dan telah tervalidasi dan terbukti reliabel. Tes ini dapat dilakukan dengan pemberian soal berupa urutan angka dalam bentuk tulisan, suara dan gabungan antara suara-tulisan. Kemudian responden akan diminta untuk mengulangi urutan angka tersebut

sesuai dengan ketentuan pada masing-masing subtes^[15].

Kriteria inklusi pada penelitian ini mencakup; mahasiswa aktif, tidak memiliki gejala stress dan gangguan pendengaran, serta dapat memahami bahasa yang digunakan (dalam hal ini bahasa Indonesia). Untuk memenuhi kriteria inklusi, fungsi pendengaran responden diperiksa dengan metode wawancara sebelum penelitian dimulai. Kemudian, tingkat stress responden digolongkan sesuai dengan kriteria berdasarkan Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa III (PPDGJ III) dengan kriteria: tidak ditemukan onset gejala (depresi, ansietas, kemarahan, kecewa, overaktif dan penarikan diri dalam waktu yang lama) segera setelah mengalami kejadian stres (fisik/mental) yang luar biasa dan tidak memiliki gangguan psikiatrik lainnya.

Sebelum berpartisipasi dalam penelitian ini, responden telah mendapatkan penjelasan dan persetujuan secara lisan dan tertulis dalam lembar *informed consent*. Peneliti juga telah mendapat persetujuan komisi etik mengenai pelaksanaan penelitian dalam bidang kesehatan.

Setelah memenuhi semua kriteria, penentuan masing-masing kelompok responden pun dilakukan. Terdapat tiga kelompok dalam penelitian ini. Kelompok I akan masuk ke ruang A yang diberi stimulus auditori. Kelompok II di ruang B dengan stimulus visual. Lalu kelompok III pada ruang C dengan stimulus audiovisual. Penguji akan memberikan soal berupa urutan angka secara lisan (dibacakan) pada kelompok I, dalam bentuk tertulis pada kelompok II, dan secara gabungan lisan dan tertulis pada kelompok III. Setiap soal hanya diberikan satu kali dengan jarak pada masing-masing komponen angka sebesar 1 detik dan tidak memiliki pengulangan. Soal pertama memiliki dua komponen angka dan jumlah angka akan bertambah pada soal selanjutnya. Responden dinyatakan gagal pada satu soal apabila salah menjawab sebanyak dua kali. Setiap satu soal dengan jawaban benar akan diberi satu poin.

Kemudian hasil skor ketiga kelompok tersebut akan dibandingkan menggunakan uji statistik *one-way*

(I) Stimulus	(J) Stimulus	(I-J)	Sig.
Auditori	Visual	0.313	1.000
	Audio-visual	-2.063*	0.016
Visual	Auditori	-0.313	1.000
	Audio-visual	-2.375*	0.005
Audio-visual	Auditori	2.063*	0.016
	Visual	2.375*	0.005

ANOVA dengan nilai p dikategorikan signifikan apabila ≤ 0.05 .

3. HASIL PENELITIAN

Terdapat masing-masing 16 responden pada kelompok stimulus auditori, visual, dan audiovisual. Pada penelitian ini rata-rata usia responden adalah 20,56 tahun dengan standar deviasi 0.542.

Tabel 1. Perbandingan skor rerata ketiga kelompok stimulus

Stimulus	N	Mean $\pm$ SD
Auditori	16	15.56 $\pm$ 1.459
Visual	16	15.25 $\pm$ 2.206
Audiovisual	16	17.63 $\pm$ 2.217

Didapati nilai rata-rata ketiga kelompok stimulus masing-masing adalah 15.56 pada kelompok dengan stimulus auditori, 15.25 pada kelompok stimulus visual 15.25, dan 17.63 untuk stimulus audiovisual. Dengan standar deviasi masing-masing 1.459, 2.206, dan 2.217 secara berurutan

Tabel 2. Perbandingan skor *Digit Span* dengan uji *one-way ANOVA*

	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	26.646	6.710	0.003
Within Groups	3.971		

Didapat hasil yang signifikan dari pengujian data tersebut dengan p senilai 0.003 pada uji statistik *one-way ANOVA*. Analisis data kemudian dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc* untuk melihat jenis stimulus informasi mana yang memberikan hasil paling baik. Pada uji Bonferroni dapat dilihat perbandingan antara kelompok stimulus

audiovisual terhadap auditori, didapatkan hasil yang signifikan dengan p sebesar 0.016.

Tabel 3. Uji Bonferroni pada uji *Post-Hoc*

Pada kelompok stimulus audiovisual terhadap visual juga didapatkan hasil p yang signifikan yaitu 0.005 Hal ini menandakan bahwa stimulus audiovisual merupakan stimulus yang paling efektif di antara dua stimulus lainnya. Dengan didapatnya skor *Digit Span* yang lebih tinggi, menandakan kemampuan memori jangka pendek yang lebih baik. Sedangkan pada kelompok stimulus auditori terhadap visual dan sebaliknya, didapatkan hasil yang tidak signifikan, yaitu p sebesar 1. Hal ini menunjukkan tidak adanya perbedaan pengaruh yang signifikan di antara kedua stimulus tunggal tersebut terhadap memori jangka pendek.

4. PEMBAHASAN

Memori merupakan salah satu fungsi kognitif yang dimiliki manusia. Memori adalah kemampuan mental untuk menyimpan dan mengingat kembali sensasi, kesan, dan ide-ide^[2]. Memori tersimpan di otak dalam bentuk perubahan sensitivitas dasar transmisi sinaps antar neuron karena adanya aktivitas persarafan^[3]. Perubahan saraf yang berperan dalam retensi dan penyimpanan informasi tersebut dikenal sebagai jejak memori (*memory traces*)^[1].

Berdasarkan durasinya, memori dikelompokkan menjadi memori sensori, memori jangka pendek dan memori jangka panjang^[4]. Informasi awalnya diproses sebagai memori sensori yang hanya bertahan selama stimulus yang diberikan masih ada, kemudian otak akan menyimpan informasi tersebut dalam bentuk memori jangka pendek^[16]. Memori ini akan diendapkan namun dengan kapasitas penyimpanannya yang terbatas. Informasi ini nantinya akan mengalami salah satu dari dua kemungkinan yaitu, segera dilupakan atau dikonsolidasikan ke memori jangka panjang yang lebih permanen. Memori dapat dikonsolidasikan bila dilakukan pengulangan atau latihan aktif^[1]. Hal ini

terjadi karena adanya modifikasi transien fungsi sinaps dengan peningkatan responsivitas neuron postsinaptik terhadap neurotransmitter di jalur saraf yang terlibat^[3].

Hasil yang didapat pada penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Deroy dkk.^[9] dimana tingkat atensi dan kewaspadaan seseorang terhadap lingkungan sekitar lebih tinggi saat stimulus sensoris yang diterimanya lebih dari satu (multisensoris). Hal tersebut akan mengakibatkan kemampuan memori jangka pendek yang lebih baik, dan pada penelitian ini tercermin dalam skor *Digit Span* yang lebih tinggi.

Menurut Bizley dkk.^[10] seorang individu juga akan dapat lebih mudah mengingat suatu penampilan yang melibatkan suara dan gambar daripada hanya mendengar atau hanya melihat. Hal serupa juga dinyatakan oleh Quak dkk.^[11] dimana kapasitas memori jangka pendek dapat lebih meningkat dalam penggunaan lebih dari satu stimulus disaat bersamaan dibanding dengan stimulus tunggal.

Diberikannya dua stimulus berdampak jauh lebih baik terhadap memori jangka pendek dibanding dengan pemberian satu stimulus. Hal ini terjadi karena adanya integrasi di korteks asosiasi parietal-temporal-okspital terhadap dua atau lebih stimulus yang diberikan secara bersamaan^[8]. Pengolahan input yang diterima oleh otak menjadi lebih mudah dan didapatkan *output* ingatan yang lebih lengkap

5. SIMPULAN

Terdapat perbedaan kinerja memori jangka pendek yang signifikan berdasarkan jenis stimulus informasi yang diberikan, dimana jenis stimulus audiovisual merupakan jenis stimulus informasi yang paling efektif dibandingkan dengan jenis stimulus auditori dan visual.

6. SARAN

Dari serangkaian proses penelitian yang telah dilakukan, maka peneliti menyarankan agar proses pemasukan informasi dapat dilakukan dengan jenis stimulus audiovisual yang merupakan stimulus multisensoris. Hal

tersebut dilakukan untuk mendapatkan kinerja memori jangka pendek yang lebih maksimal pada berbagai kegiatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sherwood, L. Human Physiology: From Cells to Systems. Edisi ke-9. Boston: Cengage Learning; 2016
2. Dorland, W. A. N. Kamus Saku Kedokteran Dorland, Edisi ke-28. Diedit oleh Y. B. Hartanto, W. K. Nirmala, A. S. Setiono, D. Dharmawan, Yoavita, M. Surya dan Y. J. Suryono. EGC, Jakarta: EGC; 2014
3. Guyton, A. C. dan Hall, J. E. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi ke-12. Jakarta: EGC; 2014
4. Bisaz, R., Travaglia, A. dan Alberini, C. M. The Neurobiological Bases of Memory Formation: From Physiological Condition to Psychopathology. *Psychopathology*. 2014;47(6):347-356.
5. Hussain, Y., Jain, S. K. dan Samiayi, P. K. Short-Term Westernized (HFFD) Diet Fed in Adolescent Rats: Effect on Glucose Homeostasis, Hippocampal Insulin Signaling, Apoptosis and Related Cognitive and Recognition Memory Function. *Behaviour Brain Research*. Elsevier B. V. 2019;361:113-121.
6. Markowitsch, H. J. dan Staniloiu, A. Learning and Memory and Neural Basis. *Social and Behavioral Sciences*. 2015;13(2):677-683.
7. Saputra, R. I. Pengaruh Inhalasi Aroma Melati Terhadap Working Memory Pada Orang Dewasa Muda [Skripsi]. Medan: Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara; 2017
8. Harrison, S. A. dan Tong, F. Decoding Reveals The Contents of Visual Working Memory in Early Visual Areas. *Nature Publishing Group*. 2009;458(7238):632-635.
9. Fitzgerald, M. T., Gruener, G. dan Mtui, E. Clinical Neuroanatomy and Neuroscience. Edisi ke-6. Philadelphia: Elsevier; 2012
10. Grosso, A., Cambiaghi, M., Renna, A., Milano, L. dan Merlo, G. R. The Higher Order Auditory Cortex is Involved in The Assignment of Affective Value to Sensory Stimuli.

- Nature Communications. 2015;6(8886):1-14.
11. Barrett, K. E., Barman, S. M., Boitano, S. dan Brooks, H. L. *Ganong's Review of Medical Physiology*. Edisi ke-25. New York: McGraw-Hill Education; 2016
 12. Matusz , P. J., Thelen, A., Amrein, S., Geiser, E., Anken, J. dan Murray, M. M. The Role of Auditory Cortices in the Retrieval of Single-Trial Auditory-Visual Object Memories. *European Journal of Neuroscience*. 2015;41(5):699-708.
 13. Jones, G. dan Macken, B. Questioning Short-Term Memory and Its Measurement: Why Digit Span Measures Long-Term Associative Learning. *Cognition*. 2015;144:1-13.
 14. Woods, D. L., Kishiyama, M. M., Yund, E. W. *et al.* Improving Digit Span Assessment of Short-Term Verbal Memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. Routledge. 2011;33(1):101-111.
 15. Olsthroon, N. M., Andringa, S. dan Hulstijn, J. H. Visual and Auditory Digit Span Performance in Native and Non-Native Speakers. *International Journal of Bilingualism*. 2014;18(6):663-673.
 16. Li, D., Christ, S. E., Johnson, J. D., Cowan, N. 'Attention and Memory', *Brain mapping: An Encyclopedic Reference*, 2015:3: 275-279.

HUBUNGAN KONSENTRASI HEMOGLOBIN DARAH DENGAN KEJADIAN INFARK MIOKARD AKUT DI RUMAH SAKIT UNIVERSITAS SUMATERA UTARA PERIODE 2018- 2019

Sugiono Namli,¹ Cut Aryfa Andra²

¹Mahasiswa Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara

² Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara

ABSTRAK

Korespondensi:

Sugiono Namli

Email Korespondensi:

sugiono.namli@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 15 Agustus 2021
Selesai revisi: 4 November 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.468

Pendahuluan: Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab terbesar kematian dan kecacatan di dunia dan infark miokard akut (IMA) merupakan bentuk PJK yang tersering. Penyebab kejadian infark miokard tersering adalah ketidakseimbangan suplai dan kebutuhan oksigen. Penurunan konsentrasi hemoglobin (Hb) akan menyebabkan penurunan pengangkutan oksigen dalam aliran darah koroner. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan antara konsentrasi hemoglobin dengan kejadian infark miokard akut di Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara periode 2018–2019.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode analisis dengan desain *cross sectional* dengan sampel yang diambil dari Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara dari Maret sampai Desember 2019. Penelitian menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien rawat inap dengan diagnosis IMA di departemen kardiologi Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara periode 2018–2019. Data yang dikumpulkan kemudian dianalisis menggunakan program SPSS v.24.

Hasil: Terdapat 19 pasien IMA, yang didominasi usia 51–60 tahun. Pasien IMA didominasi oleh laki-laki. *P value* 0,864 didapatkan melalui analisis bivariate dengan metode Chi-Square.

Pembahasan: Penelitian ini sesuai dengan temuan Sarnak dkk., yang menyatakan bahwa Hb merupakan faktor risiko independen terjadinya PJK akan tetapi menjadi tidak signifikan jika dikombinasi dengan faktor risiko lain yang merupakan keterbatasan dalam penelitian ini.

Simpulan: Tidak ditemukan hubungan antara nilai hemoglobin dengan kejadian infark miokard akut.

Kata Kunci: Hemoglobin, Infark Miokard Akut, Penyakit Jantung Koroner

CORRELATION BETWEEN BLOOD HEMOGLOBIN CONCENTRATION AND INCIDENCE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AT RUMAH SAKIT UNIVERSITAS SUMATERA UTARA WITHIN PERIODS OF 2018-2019

ABSTRACT

Background: Coronary artery disease is the leading cause of mortality and morbidity worldwide, and acute myocardial infarction is the most common form. The main cause of myocardial infarction is the mismatch between myocardial oxygen demand and supply. A decreased concentration of hemoglobin leads to a decrease in the supply of oxygen in the coronary blood flow. The objective is to know the association of hemoglobin concentration with acute myocardial infarction in the Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara in the period 2018-2019.

Method: This research uses analytical methodology with a cross-sectional design and will be carried out at Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara from March to December 2019. This research is carried out by observing secondary data using the medical records of hospitalized patients with acute myocardial infarction in the cardiology department of Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara in the periods 2018-2019, the data is then analyzed with a computer program.

Results: From the research there are 19 patients with AMI, most of them between 51 and 60 years of age. Patients with AMI are dominated by men. The P value of 0.864 is obtained using the ChiSquare method of bivariate analysis, which means that there is no statistical correlation between hemoglobin concentration and acute myocardial infarction.

Discussion: This study agrees with the results of Sarnak et al. who found that hemoglobin is an independent risk factor for heart disease, but it is not significant when combined with other risk factors, which is a limitation in this study.

Conclusion: There was no association between hemoglobin levels and the incidence of acute myocardial infarction

Keywords: Acute Myocardial Infarction, Coronary Heart Disease, Hemoglobin

1. PENDAHULUAN

Menurut data dari organisasi kesehatan dunia, diperkirakan 7,4 juta kematian disebabkan oleh penyakit jantung koroner pada tahun 2015. Delapan puluh dua persen kematian akibat penyakit kardiovaskular terjadi di negara berpendapatan rendah dan menengah. Diperkirakan 23,6 juta orang akan meninggal karena penyakit kardiovaskular di seluruh dunia pada tahun 2030.^[1,2]

Penyakit arteri koroner (PJK) merupakan salah satu penyebab utama mortalitas dan morbiditas di negara-negara industri. Meskipun angka kematian akibat penyakit arteri koroner telah menurun dalam empat dekade terakhir, penyakit arteri koroner masih bertanggung jawab atas lebih dari 1/3 kematian pada pasien yang lebih tua dari 35 tahun, dan diperkirakan lebih

dari setengah pria yang lebih tua dan 1/3 wanita yang lebih tua menderita karenanya. Lebih dari 478.000 pasien didiagnosis dengan CAD di Indonesia, dan prevalensi infark miokard dengan elevasi segmen ST (STEMI) meningkat dari 25% menjadi 40%.^[3,4]

PJK dibagi menjadi PJK kronis (penyakit arteri koroner stabil), sindrom koroner akut (SKA) dan kematian mendadak. Secara klinis, SKA dibagi menjadi *Unstable Angina* (UA) dan *Acute Myocardial Infarction* (AMI), yang kemudian diklasifikasikan menjadi STEMI dan NSTEMI (*Non-ST Elevation Myocardial Infarction*). IMA merupakan penyakit rawat inap dengan prognosis yang buruk di dunia.^[5]

Berdasarkan kriteria WHO (1968), seseorang disebut mengalami anemia jika nilai Hb <13 g/dl untuk pria dan <12 g/dl untuk wanita. Anemia ditemukan

pada sepertiga pasien SKA, 12,8% menderita IMA, 43% terdiagnosis NSTEMI dan 5–10% dengan STEMI. Pada level koroner, keadaan iskemik akan mengakibatkan ketidakseimbangan kebutuhan dan suplai oksigen miokard. Keadaan iskemik kronis kemudian akan menyebabkan nekrosis miokardium, yang akan memaksa jantung hingga batasnya dan akibatnya jantung tidak mampu mempertahankan keadaan metabolik di dalam sel miokard. Menurunnya jumlah eritrosit akan menurunkan konsentrasi hemoglobin dan hematokrit dalam darah, yang kemudian menjadi masalah terbesar dalam pengangkutan oksigen dan mengantarkannya ke jaringan [7]. Anemia sering ditemukan pada penderita penyakit kardiovaskular dan dianggap sebagai faktor risiko kelima penyakit kardiovaskular. Anemia ditemukan pada sepertiga penderita SKA, terutama 12,8% penderita IMA. Namun, pengaruh konsentrasi Hb pada populasi secara umum masih belum jelas.^[8,9]

Anemia adalah temuan umum yang ditemukan pada pasien dengan IMA dan memiliki efek memperburuk kondisi pasien. Anemia juga merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular dan prediktor independen komplikasi yang diderita oleh pasien SKA.^[10] Penurunan sel darah merah juga akan menurunkan konsentrasi hemoglobin dalam darah dan hal ini nantinya akan mengganggu pengiriman oksigen ke jaringan. Takikardia karena anemia akan memperpendek fase diastolik dan menurunkan tekanan arteri, sehingga suplai oksigen akan semakin berkurang dan memperburuk perfusi jaringan. Faktor lain yang berkontribusi terhadap memburuknya pasien IMA dengan anemia adalah penurunan adiponektin, agen antiinflamasi dan agen antiaterosklerosis, yang menurunkan kemampuan pembuluh darah untuk menyembuhkan dirinya sendiri.^[11]

2. METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik untuk mengetahui hubungan antara variabel terikat dan variabel bebas dengan menggunakan desain *cross sectional*, apakah ada

hubungan kadar Hb darah dengan kejadian infark miokard akut di Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara yang beralamat di Jl. Dr.Mansyur, No.66, Medan. Lokasi ini merupakan salah satu rumah sakit pendidikan di Sumatera Utara.

Populasi sasaran penelitian adalah seluruh pasien yang dirawat di unit gawat darurat (UGD) Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara tahun 2018–2019. Pasien yang dirawat di UGD dari 2018 hingga April 2019 berjumlah sekitar 13.709 pasien. Sampel dalam penelitian ini merupakan pasien rawat inap departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara. Teknik *consecutive sampling* digunakan untuk mendapatkan sampel sampai sampel minimal terpenuhi yaitu 43 sampel, dengan kriteria inklusi semua pasien berusia di atas 18 tahun yang kadar hemoglobinnya dicatat dalam rekam medis, dan tidak termasuk yang tidak terdaftar.

3. HASIL PENELITIAN

3.1 *Baseline Characteristics*

Data karakteristik dasar sampel menurut jenis kelamin, usia, dan konsentrasi Hb darah dapat dilihat pada tabel 1. Jumlah pasien IMA menurut jenis kelamin dan usia dapat dilihat pada tabel 2 dan 3. Data nilai hemoglobin pasien menurut kelompok umur dan jenis kelamin dapat dilihat pada tabel 4 dan 5.

Tabel 1 menunjukkan penderita IMA di RS USU tahun 2018–2019 paling banyak adalah laki-laki sebanyak 18 orang atau 94,7%, sedangkan penderita IMA perempuan sebanyak 1 atau 5,3%.

Data tersebut juga menunjukkan ada 14 pasien laki-laki yang menderita anemia baik di RS USU tahun 2018–2019 dan 18 lainnya tidak mengalami anemia (81,8%). Untuk pasien wanita terdapat 7 orang (33,3%) menderita anemia dan 4 orang lainnya tidak (18,2%).

Tabel 1. *Baseline Characteristic*

Karakteristik (N = 43)	n (%)
Jenis Kelamin	
Laki-Laki	32 (74,4)

Umur	
31–40	1 (5,3)
41–50	1 (5,3)
51–60	11 (57,9)
61–70	3 (15,8)
71–80	3 (15,8)
Nilai Hemoglobin	
Anemia	21 (48,8)
Normal	22 (51,2)
Diagnosis Pasien	
IMA	19 (44,2)
Non-IMA	24 (55,8)

Tabel 2. Diagnosis Pasien Berdasarkan Usia

Kelompok Usia	Diagnosis Pasien		Total
	IMA	Non-IMA	
21–30	0	1	1
31–40	1	1	2
41–50	1	5	6
51–60	11	6	17
61–70	3	8	11
71–80	3	3	6
Total	19	24	43

Berdasarkan tabel tersebut, pasien IMA didominasi oleh kelompok usia 51–60 tahun (64,7%), diikuti oleh kelompok usia 61–70 tahun (27,3%) dan kelompok usia dari 71 hingga 80 tahun (50%). Pada pasien yang tidak menderita IMA, didominasi usia 61–70 tahun (72,7%), diikuti oleh kelompok usia 51 hingga 60 tahun (35,3%) dan kelompok usia 41 hingga 50 tahun (83,3%).

Tabel 3. Diagnosis Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Diagnosis Pasien		Total
	IMA	Non-IMA	
Laki-laki	18	14	32
Perempuan	1	10	11
Total	19	24	43

Tabel 3 menunjukkan distribusi frekuensi pasien menurut diagnosis dan jenis kelamin pasien. Sebagian besar pasien dengan AMI adalah laki-laki (56,3%).

Tabel 4. Diagnosis Pasien Berdasarkan Kelompok Usia

Kelompok	Kadar Hemoglobin	Total
----------	------------------	-------

Usia	Darah		
	Anemia	Normal	
21–30	1	0	1
31–40	0	2	2
41–50	3	3	6
51–60	8	9	17
61–70	5	6	11
71–80	4	2	6
Total	21	22	43

Data pada Tabel 4 menunjukkan distribusi frekuensi kadar Hb darah menurut kelompok umur. Tabel tersebut menunjukkan bahwa penderita anemia lebih banyak ditemukan pada kelompok umur 51 sampai 60 tahun yaitu 8 orang (47,1%), disusul kelompok umur 61 sampai 70 tahun sebanyak 5 orang (45,5%).) dan kelompok usia 71 sampai 80 tahun, termasuk 4 orang (66,7%). Penderita dengan kadar hemoglobin normal tertinggi mencapai 9 orang (52,9%) pada kelompok usia 51–60 tahun, disusul hingga 6 orang pada kelompok usia 61–70 tahun (54,5%) dan kelompok usia 41–50 bertahun-tahun. kelompok umur sampai dengan 3 orang (50%).

Tabel 5. Kadar Hemoglobin Darah Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Kadar Hemoglobin Darah		Total
	Anemia	Normal	
Laki-laki	14	18	32
Perempuan	7	4	11
Total	21	22	43

Tabel 5 menunjukkan distribusi frekuensi kadar Hb darah menurut jenis kelamin. Penderita anemia ditemukan didominasi laki-laki sebanyak 14 orang (43,8%), sedangkan perempuan memiliki kadar hemoglobin yang normal hingga 4 orang (36,4%).

3.2 Hubungan Nilai Hemoglobin dengan Kejadian IMA

Dari Tabel 6 diketahui bahwa 9 pasien dengan infark miokard akut mengalami anemia (47,3%) sedangkan yang memiliki kadar Hb normal 10 (52,6%). Pada pasien selain IMA, jumlah pasien anemia dan yang kadar Hb darahnya normal sama, adalah 12 orang

Tabel 6. Tabulasi Silang Kadar Hemoglobin Darah dengan Infark Miokard Akut

Kadar Hemoglobin Darah	Infark Miokard Akut		Total	p-Value	OR	95%CI
	IMA	Non-IMA				
Anemia	9 47,3%	12 50%	21 60,6%	0,864	0,900	0,270– 3,002
Normal	10 52,6%	12 50%	22 39,4%			
Total	19 100%	24 100%	43 100%			

4. PEMBAHASAN

Dari data tersebut didapatkan bahwa sebagian besar pasien di RS USU tahun 2018–2019 adalah laki-laki (74,4%) dan sebagian besar yang menderita IMA berusia 51–60 tahun (57,9%). Hal ini sesuai dengan sensus di Inggris tahun 2014, penelitian Lee et. al. di tahun 2018 dan penelitian oleh Alkhouli et al. tahun 2020.^[2,8,16] Angka kejadian infark miokard dijumpai pada 640.000 laki-laki dan 275.000 perempuan^[16], namun pada sensus dan penelitian tersebut insiden kejadian IMA didominasi oleh kelompok usia ≥ 75 tahun, hal ini mungkin disebabkan oleh perbedaan jumlah sampel dan populasi yang digunakan.

Dalam penelitian ini, didapatkan pasien IMA lebih banyak tidak menderita anemia (52,6%), sedangkan proporsi pasien anemia dan tidak anemia dalam kelompok non-IMA seimbang (masing-masing 50%). Dengan uji chi-square didapatkan nilai p 0,864 ($>0,05$), hal ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara konsentrasi Hb dan infark miokard akut secara statistik. Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian Sarnak et al., 2002, yang menemukan bahwa Hb memang merupakan faktor risiko independen untuk penyakit jantung koroner, tetapi menjadi tidak signifikan apabila dikombinasikan dengan faktor risiko lain.^[11] Fungsi utama dari sel darah merah adalah membawa oksigen ke jaringan tubuh dan mengangkut karbon dioksida dari jaringan ke paru. Untuk dapat menjalankan fungsinya, sel darah merah memiliki sebuah struktur protein khusus yang disebut hemoglobin.^[18] Kadar hemoglobin yang rendah (anemia) secara teoritis merupakan faktor risiko terjadinya infark miokard, namun belum ada studi yang dapat menjelaskannya secara detail.^[11] Berdasarkan penelitian

Holme et al., 2011, ditemukan bahwa kejadian infark miokard akut hanya meningkat pada kelompok dengan kadar Hb mendekati normal atau normal, jenis kelamin laki-laki, dan usia muda.^[12] Dalam studi ini, tidak ada penyesuaian yang dibuat untuk faktor risiko (jenis kelamin, ras, tekanan darah sistolik dan diastolik, kolesterol total, kadar LDL, HDL, IMT dan LVH) dalam sampel penelitian, seperti yang dipublikasikan dalam studi Framingham oleh Gagnon et al., 1994, tetapi rasio odds yang diperoleh tidak berubah secara signifikan.^[13]

Dalam sebuah studi tentang populasi Korea oleh Kim et al., 2013, kurva berbentuk U ditemukan, menunjukkan bahwa kelompok pasien dengan kadar Hb rendah dan tinggi memiliki hubungan dengan kejadian kardiovaskular. tidak memberikan informasi tentang apakah kadar Hb merupakan faktor risiko, dapat dimodifikasi, atau prediktor sederhana penyakit kardiovaskular.^[14] Hal ini sesuai dengan penelitian Brown et al., 2001, yang meneliti hubungan antara nilai hematokrit dan risiko kematian akibat CAD menggunakan metode kohort retrospektif pada 8.896 pasien dewasa antara tahun 1976 dan 1992.^[15]

Beberapa keterbatasan dalam penelitian ini adalah kurangnya kompensasi faktor risiko infark miokard akut atau penyakit kardiovaskular lainnya, hal ini disebabkan kurangnya data faktor risiko dalam rekam medis, jumlah sampel dan metode penelitian yang berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya.

5. SIMPULAN

Penderita IMA di RS USU periode 2018-2019 didominasi oleh kelompok usia 51 sampai 60 tahun (64,7%) dan mayoritas adalah laki-laki (56,3%).

Sebagian besar penderita anemia berada pada kelompok umur 51 sampai 60 tahun (47,1%) dan didominasi oleh laki-laki sebanyak 14 orang (43,8%). Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara kadar Hb darah dengan kejadian infark miokard akut.

6. SARAN

Penelitian lebih lanjut sangat disarankan melakukan penyesuaian terhadap faktor risiko kardiovaskular dan memperbanyak jumlah sampel untuk mengetahui seberapa jauh pengaruh kadar hemoglobin darah dengan kejadian infark miokard akut.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. 2015, Life expectancy, accessed on 01 st April 2019, available at: http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/en/
2. Jayaraj, C.J. . 2018, Epidemiology of Myocardial Infarction, Chapter 2, IntechOpen, pp. 1 – 17.
3. Mozaffarian D, et al, Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update, Circulation, accessed on 01 st April 2019, available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25520374>
4. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2013, Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, pp. 91 - 93.
5. Yanishi K, Nakamura T, Nakanishi N, Yokota I, Zen K, Yamano T, et al. 2016, A Simple Risk Stratification Model for ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) from the Combination of Blood Examination Variables: Acute Myocardial Infarction-Kyoto Multi Center Risk Study Group. PLoS ONE, vol. 11, no. 11, pp. 1 – 14.
6. World Health Organization. 1968, Nutritional anemias: report of a WHO scientific group, WHO Tech Rep Ser, vol. 405, pp. 5–37.
7. Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, et al. 2009, Changes in management of elderly patients with myocardial infarction, Eur Heart J, vol.30 no. 987
8. Lee, G. et al. 2018, Association of hemoglobin concentration and its change with cardiovascular and all-cause mortality, Journal of the American Heart Association, vol. 7, no. 3, pp. 1 – 9.
9. Kaiafa, G. et al. 2015, Is anemia a new cardiovascular risk factor?, International Journal of Cardiology. Elsevier Ireland Ltd, vol. 186, pp. 117 – 118.
10. Leshem-Rubinow, E. et al. 2013, Hemoglobin nonrecovery following acute myocardial infarction is a biomarker of poor outcome: A retrospective database study, International Journal of Cardiology. Elsevier Ireland Ltd, vol. 169, no. 5, pp. 349–353.
11. Sarnak, M.J., Tighiouart, H., Manjunath, G., MacLeod, B., Griffith, J., Salem, D., Levey, A.S., 2002. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities (aric) study. J Am Coll Cardiol, vol. 40, pp. 27–33.
12. Holme, I., Aastveit, A.H., Hammar, N., Jungner, I., Walldius, G., 2012. High blood hemoglobin concentration as risk factor of major atherosclerotic cardiovascular events in 114,159 healthy men and women in the Apolipoprotein MOrtality RiSk study (AMORIS). Annals of Medicine, vol. 44, pp. 476–486.
13. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, Kannel WB. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease-The Framingham Study: A 34-year follow-up. Am Heart J. 1994;127(3):674–82.
14. Kim, M.-Y., Jee, S.H., Yun, J.E., Baek, S.J., Lee, D.-C., 2013. Hemoglobin Concentration and Risk of Cardiovascular Disease in Korean Men and Women - The Korean Heart Study.

- Journal of Korean Medical Science, vol. 28, p. 1316.
15. Brown, D.W., Giles, W.H., Croft, J.B., 2001. Hematocrit and the risk of coronary heart disease mortality. American Heart Journal , vol. 142, pp. 657–663.
 16. Alkhouli M, Alqahtani F, Jneid H, Al Hajji M, Boubas W, Lerman A. Age-Stratified Sex-Related Differences in the Incidence, Management, and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. Mayo Clin Proc [Internet]. 2021;96(2):332–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.048>
 17. Hoffbrand A, Moss P. Essential haematology. Chichester, West Sussex: Wiley Blackwell; 2016.

HUBUNGAN KUALITAS TIDUR DENGAN FUNGSI KOGNITIF PADA MAHASISWA FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SUMATERA UTARA

Melly¹, Lokot Donna Lubis², Milahayati Daulay³, Cut Adeya Adella⁴, Eka Roina Megawati³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan

²Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan

³Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan

⁴Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan

ABSTRAK

Korespondensi:

Melly Leman

Email Korespondensi:

Mellylimbara@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 15 Agustus 2021

Selesai revisi: 2 November 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.474

Pendahuluan: Tidur merupakan kebutuhan penting dan memiliki banyak fungsi, terutama proses perbaikan neuron neokorteks. Tuntutan pekerjaan, pendidikan, gaya hidup, dan sosial budaya menyebabkan kualitas tidur buruk yang dapat mengganggu fungsi kognitif dan kualitas hidup. Beban akademik yang tinggi sering ditemukan pada mahasiswa, terutama pada bidang medis. Karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi faktor risiko dan hubungan kualitas tidur buruk dengan fungsi kognitif, khususnya pada mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

Metode: Digunakan pendekatan analitik potong-lintang dimana data dikumpulkan bersamaan. Data diperoleh secara *stratified random sampling* dari kuesioner tervalidasi, *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) dan *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA). Data dianalisis secara univariat dan bivariat menggunakan SPSS dengan uji statistik Chi-Square, Fisher's Exact, dan Spearman Rank.

Hasil: Sebanyak 69% responden memiliki kualitas tidur buruk, umumnya merupakan laki-laki, usia 17-19 tahun, indeks massa tubuh lebih tinggi, dan konsumsi minuman berkafein. Insidensi gangguan kognitif ringan adalah 42%. Usia memiliki hubungan dan korelasi lemah dengan kualitas tidur, namun tidak ada hubungan antara jenis kelamin, indeks massa tubuh, dan konsumsi kafein dengan kualitas tidur. Kualitas tidur juga tidak berhubungan dengan fungsi kognitif.

Kesimpulan: Tidak ditemukan hubungan antara kualitas tidur dengan fungsi kognitif, namun terdapat hubungan yang signifikan dan korelasi lemah antara kelompok usia dengan kualitas tidur.

Kata Kunci: fungsi kognitif, kualitas tidur, MoCA, PSQI

THE ASSOCIATION OF SLEEP QUALITY WITH COGNITIVE FUNCTION AMONG STUDENTS FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF NORTH SUMATRA

ABSTRACT

Background: Sleep is an important requirement in daily life and has multiple functions, particularly the recovery of neocortical neurons. Work, education, lifestyle, and sociocultural needs may lead to poor sleep quality, which affects cognitive function and life quality. Excessive levels of academic stress are often recognized among university students, especially those on medical fields. This study is therefore to evaluate the risk factors and relation of poor sleep quality to cognitive function on medical students at Universitas Sumatera Utara.

Method: An analytical cross-sectional design is used where the data is simultaneously collected. The data are acquired with stratified random sampling, from interviews using validated questionnaires, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA). The data are analyzed univariately and bivariately using SPSS with Chi-Square, Fisher's Exact, and Spearman Rank tests.

Results: 69% of the respondents, with the tendency of being male, aged 17-19, having higher body mass index, and consuming caffeinated beverages, possess poor sleep quality. The incidence of mild cognitive impairment is 42%. Age has a relation and weak correlation with sleep quality, whereas there is no association of gender, body mass index, and caffeine consumption with sleep quality. Sleep quality also has no association with cognitive function.

Conclusion: Sleep quality is not associated with cognitive function, however it is related and weakly correlated to age groups.

Key words: cognitive function, MoCA, PSQI, sleep quality

1. PENDAHULUAN

Tidur diperlukan setelah aktivitas sehari-hari karena memiliki banyak fungsi, mulai dari pemulihan jaringan hingga pembersihan metabolit otak.^[1] Aktivitas biologis berkaitan dengan produksi hasil degradasi metabolik, dan karena sensitivitas neuron yang tinggi terhadap area sekitarnya, diperlukan pembersihan dan pembuangan produk sisa tersebut dari ruang interstisial otak. Ruang interstisial tersebut meningkat hingga 60% selama tidur, memfasilitasi pertukaran konvektif cairan serebrospinal dengan cairan interstisial dan pembersihan produk degradasi yang terakumulasi selama terjaga.^[2] Hampir semua neuron di neokorteks perlu mengekspresikan gelombang osilasi lambat untuk memperbaiki diri. Transisi ke fase *rapid eye movement* (REM) memilih sistem saraf mana yang telah pulih dan mampu melaksanakan fungsi terbaiknya pada aktivitas berikutnya. Namun tahapan tersebut rentan terhadap gangguan yang dapat menjadi penyebab utama kondisi

patologis, mulai dari parasomnia hingga psikosis.^[3]

Prevalensi kualitas tidur yang buruk karena deprivasi tidur dan tingginya gangguan tidur, mempengaruhi jutaan orang di seluruh dunia.^[4,5] Hal ini umum dialami oleh orang dengan stres akademik atau pekerjaan tinggi dan gaya hidup serta faktor sosial budaya yang menyebabkan kurangnya tidur. Lund et al. melaporkan bahwa 71% mahasiswa tidur kurang dari 8 jam sehari, dan 60% mahasiswa memiliki kualitas tidur yang buruk.^[6] Banyak faktor yang berkontribusi pada kualitas tidur, seperti jenis kelamin, usia, indeks massa tubuh (IMT), kebiasaan makan, perbedaan sosial budaya, dan gaya hidup.^[7,8]

Kualitas tidur yang buruk dapat meningkatkan dorongan homeostatik untuk tidur, sehingga mempengaruhi fungsi kognitif bahkan pada puncak ritme sirkadian tertinggi.^[9] Fungsi kognitif akan terganggu, mengakibatkan perlambatan psikomotor, peningkatan kesalahan terkait pekerjaan, dan

penurunan pembelajaran untuk tugas kognitif.^[1,5]

Mengidentifikasi dampak dan faktor risiko kualitas tidur buruk merupakan tantangan yang penting, mengingat tingginya prevalensi deprivasi tidur dan kualitas tidur yang buruk, serta diperlukannya fungsi kognitif yang optimal untuk mempertahankan kualitas hidup terbaik. Meskipun penelitian-penelitian sebelumnya tentang hubungan antara kualitas tidur dan fungsi kognitif telah dilakukan, hasil yang diperoleh sangat bervariasi.^[10] Maka dengan penjelasan dan alasan tersebut, peneliti bermaksud untuk mengkaji faktor risiko serta hubungan kualitas tidur dengan fungsi kognitif pada mahasiswa Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara.

2. METODE

Penelitian ini menggunakan pendekatan analitik dengan desain potong-lintang, dimana pengumpulan data dilakukan dalam waktu yang bersamaan. Karena beban akademik yang tinggi cenderung meningkatkan kualitas tidur yang buruk, pengumpulan data dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara selama lima bulan dimana responden hanya akan mengisi kuesioner sekali. Semua mahasiswa Fakultas Kedokteran merupakan populasi penelitian. Responden yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dipilih dengan *stratified random sampling*. Perhitungan perkiraan besar sampel yang diperlukan dilakukan menggunakan rumus Lemeshow dengan α 0,05, nilai baku normal 1,96, proporsi kasus 0,6, Q 0,4, serta tingkat ketepatan absolut 0,1. Didapatkan hasil 92,20 yang lalu dibulatkan menjadi 100 mahasiswa, dan diperoleh dari masing-masing tahun studi sehingga berjumlah 25 mahasiswa per tahun.

Kriteria inklusi untuk penelitian ini adalah mahasiswa tahun pertama, kedua, ketiga, dan keempat di Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara yang bersedia mengikuti penelitian dan mengisi kuesioner, serta tidak memiliki riwayat atau diagnosis gangguan neurologis atau psikiatri. Tanggapan

yang tidak lengkap terhadap kuesioner adalah kriteria eksklusi.

Data diperoleh dari pengisian kuesioner yang telah divalidasi setelah formulir persetujuan ditandatangani. Shim dan Kang dengan karya Buysee et al. pada tahun 1989 menyatakan bahwa *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) digunakan untuk menilai kualitas tidur selama periode satu bulan. PSQI terdiri dari 19 pertanyaan, yang dibagi menjadi 7 komponen dengan skor 0-3 untuk setiap komponen dan skor total 0-21. Semakin tinggi skor yang diperoleh, maka semakin buruk kualitas tidur yang dimiliki, dimana nilai yang lebih besar dari 5 berarti kualitas tidur buruk.^[11] Sementara itu, *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) adalah instrumen yang sensitif untuk mengevaluasi fungsi kognitif pada individu yang mendapat nilai diatas batas *Mini-Mental State Examination* (MMSE) atau mereka yang berpendidikan tinggi. Terdapat 8 komponen dengan total skor 30, dimana skor di bawah 26 menunjukkan gangguan kognitif ringan.^[12] Setelah selesai, data dianalisis secara univariat dan bivariat menggunakan SPSS dengan beberapa uji statistik, seperti uji Chi-Square, Fisher's Exact, dan Spearman Rank.

3. HASIL PENELITIAN

3.1 Deskripsi Karakteristik Responden

Seperti yang terlihat pada **Tabel 1**, responden berjumlah total 100 dengan 50 orang (50%) untuk setiap jenis kelamin. Usia dibagi menjadi kelompok 17-19 tahun (58, 58%) dan 20-22 tahun (42, 42%). Sebagian besar responden memiliki IMT normal (43,43%), diikuti dengan berat badan berlebih (29,29%), obesitas (17,17%), dan kurus (11,11%). Pada konsumsi kafein, hanya 15 orang (15%) yang tidak mengkonsumsi minuman berkafein sama sekali. Sumber utama kafein berasal dari kopi dan teh, dengan jumlah konsumen masing-masing 38 (38%) dan 39 (39%). Responden lainnya mengaku mengkonsumsi coklat (6, 6%) dan soda (2, 2%). Hanya 31 siswa (31%) yang memiliki kualitas tidur baik sedangkan 69 (69%) lainnya memiliki kualitas tidur buruk. Sebagian besar responden (58, 58%) memiliki

Tabel 1. Karakteristik Responden

Karakteristik	Frekuensi (%)	
Jenis Kelamin		
Laki-laki	50	(50,0)
Perempuan	50	(50,0)
Usia (tahun)		
17-19	58	(58,0)
20-22	42	(42,0)
Indeks Massa Tubuh (kg/m ²)		
Kurus	43	(43,0)
Normal	29	(29,0)
Berlebih	17	(17,0)
Obesitas		
Konsumsi minuman berkafein (gelas/hari)		
Tidak ada	0	15 (15,0)
Kopi	0-1	35 (35,0)
	2-3	3 (3,0)
Teh	0-1	32 (32,0)
	2-3	7 (7,0)
Coklat	0-1	5 (5,0)
	2-3	1 (1,0)
Soda	0-1	2 (2,0)

fungsi kognitif normal sedangkan sisanya (42, 42%) memiliki gangguan kognitif ringan.

3.2 Hubungan antara Karakteristik Responden dengan Kualitas Tidur

Tabel 2 menunjukkan bahwa responden laki-laki (36, 72,0%) dengan kualitas tidur yang buruk lebih tinggi daripada responden perempuan (33, 66,0%). Responden dengan IMT normal (31, 72,1%), berlebih (20, 69,0%), dan obesitas (13, 76,5%) memiliki kualitas tidur yang lebih buruk daripada responden yang kurus (5, 45,5%). Responden yang minum minuman berkafein, terutama kopi (31, 81,5%) dan teh (26, 66,6%), juga sering memiliki kualitas tidur yang buruk. Namun hasil uji Chi-Square dan Fisher's Exact antara faktor-faktor ini dan kualitas tidur tidak signifikan secara statistik Di sisi lain, berdasarkan nilai p (0,009) dari uji

Chi-Square terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara usia dengan kualitas tidur, dimana dibandingkan dengan orang yang lebih

tua (20-22 tahun), orang dengan usia lebih muda (17-19 tahun) cenderung memiliki kualitas tidur yang buruk.

3.3 Hubungan antara Kualitas Tidur dengan Fungsi Kognitif

Fungsi kognitif yang terganggu sedikit lebih tinggi pada kualitas tidur buruk (29, 42,0%) dibandingkan kualitas tidur baik (13, 41,9%). Hasil uji Chi-Square tidak menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kualitas tidur dengan fungsi kognitif (nilai-p 0,993) seperti yang terlihat pada **Tabel 3**.

3.4 Korelasi antara Usia dengan Kualitas Tidur

Tabel 4 menunjukkan korelasi antara usia dan kualitas tidur menggunakan uji korelasi Rank Spearman, dengan koefisien korelasi r (-)0,262 dan nilai-p 0,008. Disimpulkan bahwa korelasi antara kedua variabel lemah, dimana semakin tua usia maka semakin rendah skor PSQI dengan interpretasi kualitas tidur yang baik.

4. PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat sebanyak 69% responden yang memiliki kualitas tidur yang buruk di kalangan mahasiswa kedokteran Universitas Sumatera Utara. Menurut penelitian Al-Kandari et al., tingginya prevalensi ini pada mahasiswa berhubungan dengan praktik higienitas tidur.^[13] Kualitas tidur yang buruk lebih sering terjadi pada responden laki-laki (72%) dan responden berusia 17-19 tahun (79,3%) dibandingkan pada responden perempuan (66%) dan responden berusia 20-22 tahun (54,8%). Selain itu, Mohammadbeigi et al. menemukan bahwa terdapat beberapa faktor yang berhubungan dengan kualitas tidur yang buruk, seperti penggunaan media sosial dan internet berlebihan melalui gawai pintar. Studi tersebut juga melaporkan bahwa mahasiswa kedokteran laki-laki lebih rentan terhadap ketergantungan ponsel.^[14]

Beberapa penelitian melaporkan temuan sebaliknya bahwa perempuan, terutama yang berusia lanjut, lebih mungkin mengalami kualitas tidur yang buruk. Madrid-Valero et al. dengan hasil

Zhang dan Wing pada tahun 2006 menemukan bahwa wanita dari segala usia 1,41 kali lebih mungkin menderita insomnia daripada pria.^[15] Karena sejumlah faktor termasuk gejala vasomotor, perubahan pada suhu dan kulit, gaya hidup, dan perubahan kadar hormonal yang dapat mempengaruhi ritme sirkadian, menopause mungkin berkontribusi terhadap temuan tersebut.^[16]

Meski demikian, uji statistik hubungan antara jenis kelamin dan kualitas tidur tidak menghasilkan hubungan yang signifikan ($p=0,519$). Studi oleh Chang dan Choi juga memberikan hasil yang serupa dengan tidak adanya perbedaan kualitas tidur antara pria dan wanita karena kedua jenis kelamin memiliki kualitas tidur yang buruk. Faktor yang berhubungan dengan laki-laki antara lain minum kopi, tidur siang, depresi, kurang berolahraga

minimal 3 kali seminggu, berat badan berlebih, kecanduan ponsel pintar, dan pengangguran. Sedangkan faktor yang berhubungan dengan perempuan adalah pendidikan, merokok, dan stres.^[17]

Berdasarkan usia responden didapatkan nilai-p uji statistik Chi-Square sebesar 0,009, dan kesimpulan bahwa usia berhubungan secara signifikan dengan kualitas tidur. Orang yang berusia lebih muda (17-19 tahun) cenderung memiliki kualitas tidur lebih buruk dibandingkan dengan orang berusia lebih tua (20-22 tahun). Uji korelasi Spearmann Rank menunjukkan korelasi lemah antara usia dan kualitas tidur yang signifikan.

Tabel 2. Hubungan Karakteristik Responden dengan Kualitas Tidur

Karakteristik	Kualitas Tidur n (%)		Nilai-p
	Baik	Buruk	
Jenis Kelamin			0,517
Laki-laki	14 (28,0)	36 (72,0)	
Perempuan	17 (34,0)	33 (66,0)	
Usia (tahun)			0,009*
17-19	12 (20,7)	46 (79,3)	
20-22	19 (45,2)	23 (54,8)	
Indeks Massa Tubuh(kg/m ²)			0,322
Kurus	6 (54,5)	5 (45,5)	
Normal	12 (27,9)	31 (72,1)	
Berlebih	9 (31,0)	20 (69,0)	
Obesitas	4 (23,5)	13 (76,5)	
Konsumsi Minuman Berkafein (gelas/hari)			1,000
Tidak ada	0	8 (53,3)	7 (46,7)
Kopi	0-1	7 (20,0)	28 (80,0)
	2-3	0 (0,0)	3 (100,0)
Teh	0-1	11 (34,3)	21 (65,6)
	2-3	2 (28,6)	5 (71,4)
Coklat	0-1	2 (40,0)	3 (60,0)
	2-3	1 (100,0)	0 (100,0)
Soda	0-1	0 (0,0)	2 (100,0)

*signifikan secara statistik

Tabel 3. Hubungan Kualitas Tidur dengan Fungsi Kognitif

Kualitas Tidur	Fungsi Kognitif n (%)		Nilai-p
	Normal	Terganggu	
Baik	18 (58,1)	13 (41,9)	0,993
Buruk	40 (58,0)	29 (42,0)	

Hal ini konsisten dengan penelitian pada mahasiswa Nepal yang melaporkan bahwa mahasiswa yang lebih tua memiliki kualitas tidur yang lebih baik karena tingkat depresi dan kecanduan internet lebih rendah. Mahasiswa mungkin belum dapat beradaptasi terhadap aktifitas akademik yang baru, sehingga dapat menunjukkan gejala depresi. Mahasiswa dengan kualitas tidur buruk dan gangguan tidur memiliki risiko yang lebih tinggi untuk menunjukkan gejala-gejala depresi. Ketika tingkat depresi dan risiko gejala depresi meningkat, kualitas tidur sebaliknya akan memburuk. Karya Bhandari et al. dengan Tsai et al. pada tahun 2009 dan Young pada tahun 1996 melaporkan bahwa generasi muda lebih cenderung menjadi kecanduan terhadap internet.^[18,19] Sebuah studi oleh Kim et al. juga memperoleh hasil serupa pada orang berusia 18-64 tahun.

Tabel 4. Korelasi antara Usia dengan Kualitas Tidur

Kualitas Tidur	r	Nilai-p
Usia	(-)0,262	0,008*

*signifikan secara statistic

Dibandingkan dengan orang-orang yang tidak bergantung pada internet, Partisipan dengan kecanduan internet lebih cenderung berusia muda, laki-laki, berpendidikan tinggi, belum menikah, dan menganggur. Peserta dengan kecanduan internet secara signifikan memiliki kualitas tidur yang lebih buruk, kesulitan memulai dan mempertahankan tidur selama lebih dari 6 bulan, serta disfungsi siang hari yang lebih sering.^[20]

Responden dengan IMT normal dan tinggi cenderung memiliki mengalami kualitas tidur yang buruk. Namun, tidak ada hubungan antara IMT dengan kualitas tidur ($p=0,327$) menurut

uji statistik Chi-Square. Hal ini sejalan dengan Vargas et al. yang mengklaim bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara IMT dengan skor PSQI secara keseluruhan, melainkan dengan gangguan tidur (komponen 5) PSQI. Hal ini mungkin merupakan faktor yang memfasilitasi persepsi kualitas tidur buruk pada mereka yang memiliki IMT lebih tinggi.^[21]

Beberapa penelitian sebelumnya telah mencapai temuan yang berbeda. Galio et al. melaporkan adanya hubungan antara IMT yang tinggi dan kualitas tidur yang buruk akibat batuk atau mendengkur, kepanasan, nyeri, dan waktu tidur yang lebih pendek.^[22] Penelitian lain menemukan hasil yang serupa dan mengaitkannya dengan perubahan hormonal, yaitu tingkat leptin (hormon penekan nafsu makan) yang lebih rendah dan peningkatan kadar ghrelin (hormon perangsang nafsu makan). Ketika tubuh kekurangan tidur, kebutuhan energi meningkat dan menyebabkan perubahan kadar hormon, mengarahkannya ke peningkatan asupan makanan. Selain itu, perubahan ritme sirkadian juga dapat berkontribusi dan mempengaruhi jumlah makanan yang dikonsumsi pada waktu tertentu. Kurangnya sarapan dapat disebabkan oleh irama sirkadian awal yang meningkatkan tidur dan kadar melatonin tinggi sedangkan makan berlebihan di malam hari oleh tertundanya peningkatan kadar melatonin. Berkurangnya asupan makanan, terutama karbohidrat dan lemak, serta penurunan berat badan akan berlangsung apabila terdapat transisi dari kurangnya tidur ke tidur yang cukup.^[23,24]

Sebagian besar subjek yang mengonsumsi kafein terutama kopi (81,5%) dan teh (66,6%), memiliki kualitas tidur yang buruk. Ini mungkin karena korelasi antara waktu tidur yang lebih pendek dan asupan kafein yang tinggi. Menurut Watson et al., ada hubungan antara asupan kafein dan kualitas tidur.^[25] Namun, uji Fisher's Exact memberikan nilai-p 0,778 dalam penelitian ini, konsisten dengan penelitian Lund et al. dan Brick et al. bahwa konsumsi kafein dan alkohol bukanlah prediktor penting skor PSQI. Diduga penyebabnya adalah minuman

berkafein yang dikonsumsi lebih awal tidak akan berdampak signifikan terhadap kualitas tidur.^[26,27] Namun, penelitian lain menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kualitas tidur antara konsumsi kafein malam dan non-malam. Mekanisme *self-regulation* mungkin berperan sehingga partisipan yang sensitif terhadap kafein mengetahui kapan dan berapa banyak minuman berkafein yang harus mereka minum agar tidak mengganggu tidur mereka. Keppershoek et al. melaporkan penelitian sebelumnya oleh Blanchard dan Sawyer pada tahun 1983 yang menunjukkan perbedaan dalam metabolisme dan sensitivitas kafein individu.^[28] Selain itu, James menyatakan bahwa konsumsi kafein berulang dapat menyebabkan toleransi sehingga mengurangi efek kafein.^[29]

Kualitas tidur tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan fungsi kognitif ($p=0,993$) menurut uji statistik Chi-Square. Ini sejalan dengan studi pada peserta berusia lebih dari 50 tahun yang melaporkan temuan berbeda pada kelompok usia tertentu. Pada responden yang lebih muda, tidak ada hubungan antara kualitas tidur dan fungsi kognitif. Namun hal yang sebaliknya terlihat pada responden yang berusia lebih tua. Efek tersebut tidak tergantung pada durasi tidur. Di sisi lain, durasi tidur memiliki kaitan yang signifikan dengan fungsi kognitif pada kedua kelompok umur dengan alasan mendasari yang belum jelas. Efek kualitas tidur harus dianalisis secara prospektif untuk membantu dalam eksklusi dampak penyakit yang telah ada sebelumnya atau temuan lainnya. Faktor latihan, yang mungkin terdapat pada kelompok yang berpengalaman dengan tes kognitif sebelumnya, juga dapat menjadi penyebab didapatkannya fungsi kognitif yang normal meskipun kualitas tidur yang buruk.^[30]

Berbeda dengan pernyataan sebelumnya, beberapa penelitian melaporkan bahwa kualitas tidur yang buruk memiliki hubungan dengan fungsi kognitif karena perubahan neurofisiologis dan endokrin yang ditandai dengan gangguan fungsi kognitif, bahkan jika kegiatan regional otak meningkat sebagai respon kompensasi. Penurunan aktivitas

sistemik otak oleh deprivasi tidur disebabkan oleh aktivasi sistem dopaminergik bersamaan dengan penurunan respon kortisol dan kebutuhan keterlibatan area kortikal prefrontal dan limbik yang lebih tinggi. Dopamin meningkatkan kesadaran melalui reseptor D2 dan stimulasi *corticotrophin-releasing hormone* (CRH) untuk melepaskan kortisol. Peningkatan sekresi kortisol biasanya berlangsung dalam 2-3 jam setelah inisiasi tidur dan tetap berlanjut hingga bangun. Deprivasi tidur dapat mengganggu sumbu *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) dan menurunkan kesadaran. Beberapa komponen fungsi kognitif dikaitkan dengan komponen dari kualitas tidur, seperti durasi tidur dengan perhatian dan kualitas tidur subjektif dengan fungsi eksekutif.^[31,32]

5. SIMPULAN

Sebagian besar responden memiliki kualitas tidur yang buruk, dan hampir separuh memiliki gangguan kognitif ringan yang terdistribusi merata di antara kelompok kualitas tidur. Tidak ada hubungan antara kualitas tidur dengan fungsi kognitif secara statistik. Namun, usia secara signifikan berhubungan dan berkorelasi dengan kualitas tidur, dimana kualitas tidur lebih baik pada responden yang lebih tua.

6. SARAN

Pihak peneliti selanjutnya dapat mempertimbangkan faktor-faktor depresi, stres, kecanduan internet dan ponsel pintar, waktu konsumsi kafein, serta pola higienitas tidur responden untuk mendapatkan hasil penelitian yang lebih komprehensif. Selain itu, responden yang sebelumnya belum pernah terpapar pegukur fungsi kognitif juga harus diperhatikan agar tidak terdapat faktor latihan. Di sisi lain, beberapa saran yang dapat digunakan dalam kehidupan sehari-hari adalah praktik higienitas tidur yang baik dan mengurangi penggunaan internet, media sosial, dan ponsel pintar yang berlebihan, serta kebutuhan akan kesadaran yang lebih kuat ketika mempraktikkan gaya hidup yang baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Scullin MK, Bliwise DL. *Sleep, cognition, and normal aging: integrating a half century of multidisciplinary research*. *Perspect Psychol Sci*. 2015. 10(1): 97–137. doi: 10.1177/1745691614556680
2. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. *Sleep drives metabolite clearance from the adult brain*. *Science*. 2013. 342(6156): 1–11. doi: 10.1126/science.1241224
3. Vyazovskiy VV, Delogu A. *NREM and REM sleep: complementary roles in recovery after wakefulness*. *Neuroscientist*. 2014. 20(3): 203–19. doi: 10.1177/1073858413518152
4. Hirotsu C, Tufik S, Andersen ML. *Interactions between sleep, stress, and metabolism: from physiological to pathological conditions*. *Sleep Sci*. 2015. 8(3): 143–52. doi: 10.1016/j.slsci.2015.09.002
5. Ma N, Dinges DF, Basner M, Rao H. *How acute total sleep loss affects the attending brain: a meta-analysis of neuroimaging studies*. *Sleep*. 2015. 38(2): 233–40. doi: 10.5665/sleep.4404
6. Lund HG, Reider BD, Whiting AB, Prichard JR. *Sleep patterns and predictors of disturbed sleep in a large population of college students*. *J Adolesc Health*. 2010. 46(2): 124–32. doi: 10.1016/j.jadohealth.2009.06.016
7. da Cunha Silva Santiago L, Batista RM., Lyra MJ, Farah BQ, Pedrosa RP, Falcao AP, et al. *The role played by gender and age on poor sleep quality among institutionalized adolescents*. *Sleep Breath*. 2017. 21(1): 197–202. doi: 10.1007/s11325-017-1463-z
8. Goel N, Basner M, Rao H, Dinges DF. *Circadian rhythms, sleep deprivation, and human performance*. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013. 119: 155–90. doi: 10.1016/B978-0-12-396971-2.00007-5
9. Goel N. *Neurobehavioral effects and biomarkers of sleep loss in healthy adults*. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017. 17(11): 89. doi: 10.1007/s11910-017-0799-x
10. Lowe CJ, Safati A, Hal PA. *The neurocognitive consequences of sleep restriction: a meta-analytic review*. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017. 80: 586–604. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.07.010
11. Shim J, Kang SW. *Behavioral factors related to sleep quality and duration in adults*. *J Lifestyle Med*. 2017. 7(1): 18–26. doi: 10.15280/jlm.2017.7.1.18
12. Kaufman DM, Geyer HL, Milstein MJ. *Kaufman's Clinical Neurology for Psychiatrists*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. Chapter 7, *Dementia*; p. 109–11. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/browses/book/3-s2.0-C20150000557?indexOverride=GLOBAL>
13. Al-Kandari S, Alsalem A, Al-Mutairi S, Al-Lumai D, Dawoud A, Moussa M. *Association between sleep hygiene awareness and practice with sleep quality among Kuwait University students*. *Sleep Health*. 2014. 3(5): 3–6. doi: 10.1016/j.sleh.2017.06.004
14. Mohammadbeigi A, Absari R, Valizadeh F, Saadati M, Sharifimoghadam S, Ahmadi A, et al. *Sleep quality in medical students; The impact of over-use of mobile cell-phone and social networks*. *J Res Health Sci*. 2016. 16(1): 46 – 50. Available from: <http://jrhs.umsha.ac.ir/index.php/JRHS/article/view/2484/>
15. Madrid-Valero JJ, Martinez-Selva JM, do Couto BR, Sanchez-Romera JF, Ordonana JR. *Age and gender effects on the prevalence of poor sleep quality in the adult population*. *Gac Sanit*. 2017. 31(1): 18–22. doi: 10.1016/j.gaceta.2016.05.013
16. Ameratunga D, Goldin J, Hickey M. *Sleep disturbance in menopause*. *Intern Med J*. 2012. 42(7): 742–5.d: 10.1111/j.1445-5994.2012.02723.x
17. Chang AK, Choi J. *Predictors of sleep quality among young adults in Korea: gender differences*. *Issues Ment Health Nurs*. 2016. 37(12): 4–6. doi: 10.1080/01612840.2016.1235636
18. Bhandari PM, Neupane D, Rijal S, Thapa K, Mishra SR, Poudyal AK. *Sleep quality, internet addiction and depressive symptoms among undergraduate students in Nepal*. *BMC Psychiatry*. 2017. 17(1): 4–8. doi: 10.1186/s12888-017-1275-5

- 19.Çelik N, Ceylan B, Ünsal A, Çağan Ö. *Depression in health college students: relationship factors and sleep quality*. Psychol Health Med. 2019. 24(5): 625-30. doi: 10.1080/13548506.2018.1546881
- 20.Kim K, Lee H, Hong JP, Cho MJ, Fava M, Mischoulon D, et al. *Poor sleep quality and suicide attempt among adults with internet addiction: a nationwide community sample of Korea*. PLoS One. 2017. 12(4): 1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0174619
- 21.Vargas PA, Flores M, Robles E. *Sleep quality and body mass index in college students: the role of sleep disturbances*. J Am Coll Health. 2014. 62(8): 534–41. doi: 10.1080/07448481.2014.933344
- 22.Galito R, Lechner WV, Meister J, Wright M, Gunstad J, Spitznagel MB. *Body mass index moderates the association between sleep quality and vigilance on a test of inhibitory control*. Clin Neuropsychol. 2015. 29(6): 867–75. doi: 10.1080/13854046.2015.1096961
- 23.Kristicevic T, Stefan L, Sporis G. *The association between sleep duration and sleep quality with body-mass index in a large sample of young adults*. Int J Environ Res Public Health. 2018. 15(4): 758. doi: 10.3390/ijerph15040758
- 24.Markwald RR, Melanson EL, Smith MR, Higgins J, Perreault L, Eckel RH, et al. *Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain*. Proc Natl Acad Sci USA. 2013. 110(14): 5695–700. doi: 10.1073/pnas.1216951110
- 25.Watson EJ, Coates AM, Kohler M, Banks S. *Caffeine consumption and sleep quality in Australian adults*. Nutrients. 2016. 8(8): 1–8. doi: 10.3390/nu8080479
- 26.Lund HG, Reider BD, Whiting AB, Prichard JR. *Sleep patterns and predictors of disturbed sleep in a large population of college students*. J Adolesc Health. 2010. 46(2): 124–32. doi: 10.1016/j.jadohealth.2009.06.016
- 27.Brick CA, Seely DL, Palermo TM. *Associations between sleep hygiene and sleep quality in medical students*. Behav Sleep Med. 2010. 8(2): 113–21. doi: 10.1080/15402001003622925
- 28.Kerpershoek ML, Antypa N, Van den Berg JF. *Evening use of caffeine moderates the relationship between caffeine consumption and subjective sleep quality in students*. J Sleep Res. 2018. 27(5): 1–6. doi: 10.1111/jsr.12670
- 29.James JE. *Caffeine and cognitive performance: persistent methodological challenges in caffeine research*. Pharmacol Biochem Behav. 2014. 124: 117–22. doi: 10.1016/j.pbb.2014.05.019
- 30.Miller MA, Wright H, Ji C, Cappuccio FP. *Cross-sectional study of sleep quantity and quality and amnesic and non-amnesic cognitive function in an ageing population: the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)*. PLoS One. 2014. 9(6): 1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0100991
- 31.Klumpers UM, Veltman DJ, van Tol MJ, Kloet RW, Boellaard R, Lammertsma AA, et al. *Neurophysiological effects of sleep deprivation in healthy adults, a pilot study*. PLoS One. 2015. 10(1): 1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0116906
- 32.Benitez A, Gunstad J. *Poor sleep quality diminishes cognitive functioning independent of depression and anxiety in healthy young adults*. Clin Neuropsychol. 2012. 26(2): 214–23. doi: 10.1080/13854046.2012.658439

EFEKTIVITAS PENGGUNAAN NANOPARTIKEL KARBON SEBAGAI PEWARNA NODUS LIMFA DALAM LIMFADENEKTOMI PADA KANKER KOLOREKTAL: SEBUAH KAJIAN SISTEMATIK

Jessica Audrey,¹ Valerie Josephine Dirjayanto,¹

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

ABSTRAK

Korespondensi:

Jessica Audrey

Email Korespondensi:

jsaudrey8@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 31 Januari 2021
Selesai revisi: 14 Juli 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.277

Pendahuluan: Kanker kolorektal (KKR) merupakan keganasan ketiga paling sering ditemukan di dunia yang menyebabkan setidaknya 881.000 nyawa hilang dalam setahunnya. Meskipun telah bermunculan beberapa opsi terapi baru, bedah reseksi tetaplah pengobatan pilihan untuk KKR. Mengingat kemungkinan terjadinya metastasis ke nodus limfa di sekitarnya, limfadenektomi yang lengkap merupakan faktor prognosis yang penting sekaligus menentukan stadium kanker. Baru-baru ini, nanopartikel karbon ini telah muncul sebagai pelacak nodus limfa untuk KKR. Namun, kajian mengenai efektivitasnya masih belum ditemui.

Tujuan: Mengevaluasi efektivitas nanopartikel karbon dalam mendeteksi nodus limfa dan meningkatkan akurasi penahapan pada KKR.

Metode: Kajian sistematik ini dilakukan dengan menelusuri PubMed, Scopus, EBSCOHost, dan Cochrane, mencari studi-studi yang mengimplementasikan nanopartikel karbon untuk melacak nodus limfa dalam reseksi KKR. Penilaian kualitas studi dilakukan dengan instrumen penilaian yang sesuai.

Pembahasan: Kajian ini meliputi 10 studi dengan total subjek sebesar 1387 orang. Nanopartikel karbon terbukti efektif dalam meningkatkan jumlah nodus limfa yang direseksi dan meningkatkan deteksi nodus limfa kecil yang berukuran <5 mm. Jumlah nodus limfa positif tidak berbeda signifikan dengan kontrol; namun, nanopartikel karbon meningkatkan akurasi penahapan stadium sehingga mengurangi risiko *understaging*. Selain itu, waktu bedah dan kehilangan darah pun berkurang dibandingkan dengan metode konvensional. Tidak ada efek samping signifikan yang dilaporkan.

Simpulan: Nanopartikel memberikan potensi yang menjanjikan sebagai pewarna nodus limfa untuk meningkatkan reseksi serta akurasi penahapan pasien KKR.

Kata Kunci: Kanker Kolorektal, Nanopartikel Karbon, Nodus Limfa, Pendeteksi

THE EFFECTIVENESS OF CARBON NANOPARTICLES AS LYMPH NODE TRACERS IN COLORECTAL CANCER LYMPHADENECTOMY: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Background: Colorectal cancer (CRC) is the third most common malignancy in the world, claiming at least 881,000 lives in a year. Despite numerous treatment options developed in recent years, surgical resection remains the treatment of choice. Considering possible metastasis to nearby lymph nodes, sufficient lymphadenectomy is an important prognostic factor and critical for accurate staging. However, number of lymph nodes harvested is often inadequate. Carbon nanoparticles has recently emerged as an excellent method of lymph node tracer in CRC. Yet, reviews regarding its effectiveness is still lacking.

Aim: To evaluate the effectiveness of carbon nanoparticles in detecting lymph nodes and improving staging accuracy for colorectal cancer.

Method: A systematic review was conducted through PubMed, Scopus, EBSCOhost, and Cochrane, searching for studies implementing carbon nanoparticles in detecting lymph nodes during surgical resection of CRC. Quality assessments of studies selected were performed with selected risk-of-bias assessment tools.

Outcome: The search yielded 10 studies with a total of 1387 subjects. Carbon nanoparticles were effective in increasing the total number of harvested lymph nodes and improving the ability of detecting smaller lymph nodes of <5 mm. Number of positive lymph nodes did not differ significantly with controls; however, carbon nanoparticles effectively improved staging accuracy, thereby signifying a reduction in risk of understaging. Moreover, operative time and blood loss were reduced in comparison to conventional methods. No significant adverse effects were reported.

Conclusion: To conclude, carbon nanoparticles showed promising potentials as lymph node tracer to help improve harvest and staging accuracy in CRC patients.

Keywords: Carbon Nanoparticle, Colorectal Cancer, Lymph Node, Tracer

1. PENDAHULUAN

Selain merupakan kanker dengan insidensi ketiga terbanyak di dunia dengan lebih dari 1,8 juta kasus baru pada 2018, kanker kolorektal (KKR) juga merupakan kanker kedua paling mematikan yang menyebabkan setidaknya 881,000 jiwa meninggal.^[1] Prevalensi KKR mencapai 9,3 juta dengan beban disabilitas setara dengan 877,600 years lost due to disability (YLD).^[2] Di Indonesia, KKR merupakan kanker paling banyak kedua pada pria dengan 19.113 kasus baru dan keempat pada wanita dengan 10.904 kasus baru.^[3] Dengan demikian, tatalaksana KKR yang lebih tepat serta efektif sangat dibutuhkan untuk mengurangi beban pada tenaga dan biaya kesehatan.

KKR adalah tumor ganas yang bermula dari usus besar, yakni kolon dan rektum. Gejala yang sering ditemui pada KKR adalah perdarahan rektum, nyeri perut, diare kronis, obstruksi usus, atau ada massa teraba pada *fossa iliaca dextra* atau intra-luminal.^[4,5] Saat ini, meskipun terdapat modalitas lain seperti kemoterapi, radioterapi, dan *targeted therapy* dengan antibodi monoklonal, penanganan KKR yang paling sering dilakukan adalah pembedahan. Prosedur yang dilakukan berbeda sesuai dengan lokasi dan stadium yang ditetapkan berdasarkan perluasan tumor primer (T), nodus limfa (N), dan metastasis (M).^[6] KKR stadium paling awal (0 dan 1 awal) dapat diangkat melalui polipektomi atau eksisi lokal yang dilakukan bersamaan dengan kolonoskopi. Untuk kanker rektum, dapat dilakukan

eksisi transanal, *Transanal Endoscopic Microsurgery* (TEM), reseksi transabdominal, atau *Total Mesorectal Excision* (TME). Untuk kanker kolon yang tidak bermetastasis jauh, dapat dilakukan kolektomi dan limfadenektomi secara terbuka atau laparoskopik.

Reseksi yang lengkap sangatlah penting untuk mencegah tertinggalnya nodus limfa positif metastasis. Untuk menetapkan stadium N, perlu minimal 12 nodus limfa yang dianalisis.^[7] Selain itu, beberapa studi menemukan bahwa semakin banyak jumlah nodus limfa yang direseksi, prognosis dan harapan hidup pada KKR juga meningkat.^[8-10] Angka nodus limfa yang tinggi ini sangat sulit dicapai dengan operasi konvensional, sehingga perlu diciptakan berbagai metode yang dapat mempermudah pengangkatan. Beberapa contoh metode tersebut yaitu penggunaan *methylene blue*, elusi aseton, dan metode kompresi; namun, *methylene blue* dilaporkan memiliki efek samping alergi, serta elusi aseton tidak bisa dilakukan secara *in vivo* tanpa menghancurkan struktur limfoid. Sensitivitas keduanya untuk nodus limfa positif metastasis juga dilaporkan masih rendah.^[11,12] Saat ini, masih banyak dilaporkan bahwa jumlah reseksi nodus limfa tidak tercapai^[13], sehingga metode yang lebih efektif untuk meningkatkan hasil nodus limfa sangatlah dibutuhkan.

Carbon nanoparticle (CN) merupakan metode penandaan terbaru yang diusulkan untuk meningkatkan hasil pengangkatan nodus limfa. Berbagai studi yang mendahuluinya menyatakan bahwa penggunaan CN aman pada manusia.^[14,15] Diameter partikel CN berukuran 150 nm, yakni lebih kecil daripada celah antara sel endotel limfatik (120-500 nm) namun lebih besar daripada celah antara sel endotel kapiler (20-50 nm).^[16] Dengan demikian, CN dapat menandai pembuluh limfatik secara spesifik setelah injeksi di sekitar tumor primer. Setelah difagositosis oleh makrofag yang ada di sistem limfatik, CN berkumpul pada nodus limfa dan mewarnainya sehingga lebih mudah dideteksi pada fase operasi.^[17] Saat ini, CN sudah digunakan untuk menandai tumor

dan nodus limfa pada kanker lambung dan payudara^[18,19], namun, masih belum ada ulasan dan bukti cukup tentang penggunaannya pada KKR. Oleh sebab itu, kajian sistematis ini bertujuan untuk mengevaluasi bukti tentang efektivitas CN dalam pewarnaan dan pengangkatan nodus limfa pada tata laksana KKR. Dengan demikian, penilaian, penetapan stadium, dan penanganan KKR dapat dilakukan secara lebih tepat dan efektif, sehingga diharapkan dapat menurunkan mortalitas KKR serta meningkatkan kualitas hidup penderitanya.

2. METODE

2.1 Strategi pencarian literatur

Kajian sistematis ini disusun berdasarkan *PRISMA statement*. Kami melakukan pencarian pada database PubMed, Scopus, EBSCOhost, dan Cochrane dengan kata kunci sebagai berikut: "*carbon nanoparticle**", "*colorectal cancer*", "*colon cancer*", "*rectal cancer*", "*colorectal carcinoma*", "*colon carcinoma*", dan "*rectal carcinoma*". Detail lebih lanjut terkait pencarian literatur dapat dilihat pada Gambar 1.

Kami menetapkan kriteria inklusi sebagai berikut: (1) studi *randomized controlled trial* (RCT), non-RCT, atau studi observasional lainnya, (2) subjek studi merupakan pasien kanker kolorektal (kolon dan/atau rektal), (3) mempelajari tentang efektivitas nanopartikel karbon dalam mewarnai nodus limfa. Sementara itu, kami mengeksklusi studi dengan artikel lengkap (*full-text*) yang tidak dapat diakses.

2.2 Ekstraksi data dan penilaian kualitas studi

Dari studi yang terkumpul, kami mengekstraksi data sebagai berikut: penulis dan tahun publikasi, desain studi, ukuran sampel, tipe tumor, perlakuan, serta hasil. Studi-studi RCT akan dinilai kualitasnya dengan *modified Jadad scale* dengan skor maksimum 8. Studi dengan nilai 4-8 dianggap berkualitas tinggi. Sementara itu, studi non-RCT akan dinilai dengan *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS), di mana skor 7-9 dianggap berkualitas baik,

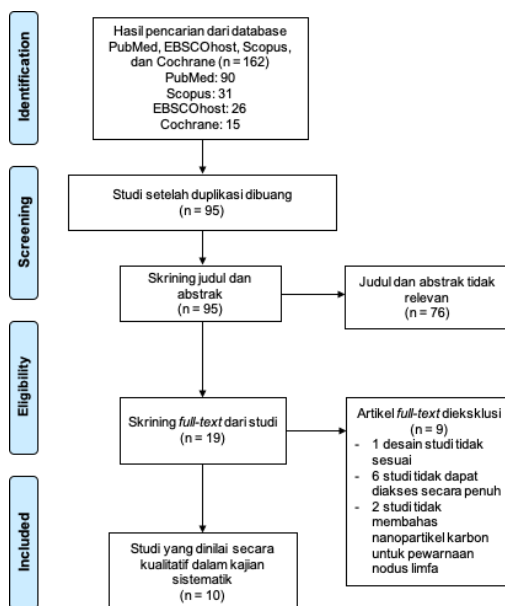
4-6 dianggap memiliki risiko bias tinggi, dan 0-3 memiliki risiko bias sangat tinggi. Penilaian studi dilakukan oleh kedua *reviewer* (JA dan VJD) dan jika ada perbedaan, dilakukan diskusi untuk mencapai konsensus antar kedua penulis.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Hasil seleksi studi

Kajian sistematis ini melibatkan total 10 studi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, dengan total subjek sebesar 1387 orang. Sepuluh studi tersebut terdiri atas 4 RCT dan 6 non-RCT.

Karakteristik tiap studi dan hasil ekstraksi data dapat dilihat pada **Tabel 1**. Sementara itu, dari hasil penelitian studi, semua studi RCT memiliki skor lebih dari 4 dan studi non-RCT memiliki skor 7 atau lebih, sehingga dapat dikatakan studi-studi yang diinklusi dalam kajian sistematis ini berkualitas baik dengan risiko bias yang rendah. Detail penilaian studi dapat dilihat pada **Tabel 2** dan **Tabel 3** di bagian **Lampiran**.



Gambar 1. Strategi pencarian literatur.

3.2 Analisis dan pembahasan studi

Carbon nanoparticle (CN) merupakan teknologi nano yang baru-baru ini semakin mendapatkan perhatian dalam

aplikasinya di bidang kesehatan.^[20,21] Ada berbagai jenis CN, termasuk *carbon nanotube*, *graphene*, *fullerene*, dan sebagainya.^[21] Metode sintesisnya pun beragam^[22], sehingga CN relatif mudah dijangkau di berbagai negara termasuk Indonesia. CN dianggap biokompatibel karena tubuh manusia pun sebagian besar terdiri dari karbon. Sebagian besar studi telah membuktikan bahwa CN bersifat aman secara klinis dan tidak memberikan risiko kesehatan yang signifikan.^[14,20,23]

CN yang digunakan pada operasi KKR berukuran 150 nm.^[17,24] Rentang dosis pada studi berkisar antara 25-50 mg yang berupa suspensi 0,15-1 ml diinjeksikan 1 hari sampai dengan 10 menit sebelum operasi, kebanyakan secara submukosa. Karena celah antar sel endotel limfatik lebih besar (120-500 nm), partikel CN dapat segera masuk ke pembuluh limfatik yang ada di sekitar tumor primer. Sebaliknya, celah antar sel endotel kapiler terlalu kecil untuk dilalui CN (120-150 nm). Makrofag akan memfagositosis CN, kemudian berkumpul pada nodus limfa (NL). Pewarnaan ini dapat memudahkan identifikasi NL pada operasi, terutama pada laparoskopi minimal-invasif yang makin sering dilakukan saat ini.

3.2.1 Jumlah nodus limfa yang terambil

Banyak studi yang telah melaporkan bahwa limfadenektomi dengan jumlah NL yang semakin banyak merupakan faktor prognostik penting untuk meningkatkan kelangsungan hidup pasien KKR.^[25-32] Makin banyak NL yang terambil, kemungkinan NL terdeteksi positif metastasis juga lebih besar, sehingga penahapan (*staging*) KKR dan penentuan tata laksana pun semakin akurat.³¹ Dengan demikian, kebanyakan studi dan pedoman saat ini menyatakan batas minimal 12 NL harus direseksi.^[5,25,33,34] Bahkan, ada studi yang menetapkan batas minimal yang lebih tinggi.^[35,36] Sebaliknya, semakin sedikit NL yang terambil, semakin buruk prognosis pasien, terutama pada KKR T3-T4.^[25] Jumlah NL sangatlah penting, sehingga jika jumlah NL terangkat tidak mencukupi, sekalipun dari antara NL yang terangkat tidak ada yang positif

metastasis, kemoterapi tetap diwajibkan dalam protokol tata laksana.^[37]

Sayangnya, saat ini, batas reseksi 12 NL sulit dicapai^[13,38] sehingga dibutuhkan suatu metode yang lebih efektif untuk dapat meningkatkan pengangkatan NL. Dengan *carbon nanoparticles* (CN), studi oleh Wang R et al^[24], Sun J et al^[39], dan Wang Y et al^[40] menyatakan bahwa total NL yang terambil saat operasi lebih banyak, serta kemungkinan terambil ≥ 12 NL lebih besar.

Hasil studi oleh Pan L et al^[41], Zhang XM et al^[42], Wang Q et al^[43], dan Cai HK et al^[17] juga menunjukkan lebih banyak NL yang terambil dengan CN. Selaras dengan itu, studi Li et al^[44] menyatakan bahwa CN mempermudah dan memperbanyak ditemukannya NL pada *station* 251 (pada dinding rektum dan sepanjang arteri rektal superior hingga poin Sudeck) dan 253 (sepanjang arteri mesenterika inferior,

Tabel 1. Karakteristik studi dan hasil

Penulis dan tahun	Desain studi	Ukuran sampel	Tipe tumor	Perlakuan	Hasil
Wang R et al, 2020 ²⁴	RCT prospektif	239 CN: 123 C: 116	KKR stadium I-III	Injeksi submukosa 0,5-1 cm dari margin tumor, 1 hari sebelum operasi, 0,5 mL 25 mg	- Total NL yang terambil lebih banyak ($p<0,001$) - Kemungkinan terambil ≥ 12 NL lebih besar ($p=0,005$) - Perbedaan jumlah NL positif tidak signifikan ($p=0,584$)
Tang L et al, 2019 ⁴⁵	RCT prospektif	80 CN: 40 C: 40	KKR stadium I-III <i>Invasion depth</i> T2-4	Injeksi subserosa 2-4 kuadran di sekitar tumor, 5 menit sebelum klip pembuluh, 1 ml:50 mg	- Jumlah rata-rata NL terambil lebih banyak ($p<0,001$) - Jumlah NL <5mm lebih banyak ($p<0,001$) - Perbedaan jumlah NL >5mm tidak signifikan ($p=0,091$) - Lebih banyak pasien stadium III ($p=0,026$) - Rasio NL positif per total tidak berbeda signifikan ($p=0,106$)
Li K et al, 2019 ⁴⁴	Kasus-kontrol	66 CN: 33 C: 33	Adenokarsinoma rektal stadium I-IV	Injeksi submukosa, 1 hari sebelum operasi, 1 ml:50 mg	- NL berwarna hitam mudah ditemukan ketika laparoskopi - Total NL lebih tinggi ($p=0,007$) - Jumlah NL pada <i>station</i> 253 ($p=0,045$) dan 251 ($p=0,014$) lebih tinggi - Total DLN pada <i>station</i> 253 lebih tinggi ($p<0,001$) - Jumlah DLN positif, waktu operasi, pendarahan dan komplikasi pasca-operasi tidak berbeda secara signifikan

Sun J et al, 2018 ³⁹	RCT	80 CN: 40 C: 40	KKR stadium I-III (Duke) Diameter tumor 2,35-6,19 cm	Injeksi 1-1,5 cm di bawah tumor pada 4 posisi, 1 hari sebelum operasi, 0,15-0,25 ml (50mg/ml)	- Total LN dan LN dengan mikrometastasis <2 mm lebih banyak ($p<0,05$) - Rasio <12 NL lebih rendah ($p<0,05$) - Deteksi NLS 94,5%, akurasi 94,59%, spesifisitas 87,5%, <i>false negative</i> 12,5%, negatif prediktif 21,88% - Perbedaan laju metastasis tidak signifikan ($p>0,05$) - Mikro NL yang bertanda hitam lebih banyak dari total yang diwarnai ($p<0,05$) - Metastasis mikro NL lebih rendah dari NL>5mm ($p<0,05$)
Pan L et al, 2018 ⁴¹	Studi kohort retrospektif	99 CN: 52 C: 47	Tumor kolon kanan Stadium I-III Tis-4	Injeksi submukosa 1-2 cm distal dari lesi terbesar, 4 sisi, 1 hari sebelum operasi, 0,5-1ml suspensi (1 ml:50 mg dilarutkan dalam 3 ml salin)	- Jumlah NL lebih banyak ($p<0,01$) - Jumlah pasien positif lebih banyak ($p<0,05$) - Beberapa pasien diklasifikasikan ke stadium lebih tinggi - Durasi diseksi NL lebih pendek ($p<0,05$) - Jumlah "key" NL lebih banyak ($p=0,047$) - Total NL positif tidak berbeda secara signifikan
Wang L et al, 2017 ¹⁶	Studi kohort retrospektif	470 CN: 344 C: 126	KKR stadium I-IV	Injeksi submukosa pada 4-6 poin <1cm dari pusat tumor, 0,2 ml	- Total NL positif lebih tinggi ($p=0,009$) - Pendarahan lebih sedikit ($p=0,02$) - Perbedaan waktu operasi, jumlah NL terdeteksi, komplikasi pasca operasi, harapan hidup, metastasis, dan kambuh tidak signifikan ($p>0,05$)
Zhang XM et al, 2016 ⁴²	Studi prospektif terkontrol	87 CN: 35 C: 52	Kanker rektal tengah-bawah Stadium I-III ASA kelas I-III	Injeksi transanal submukosa rektum, 30 menit sebelum operasi	- Jumlah NL yang diangkat lebih banyak ($p=0,003$) - Jumlah NL <5mm lebih banyak ($p<0,001$) - Eksisi mesorektal tidak kompli lebih rendah namun tidak signifikan ($p=0,342$) - Jarak tumor dan margin reseksi lebih jauh ($p=0,001$)

Wang Q et al, 2016 ⁴³	Kasus-kontrol retrospektif	54 CN: 27 C: 27	KKR TNM I-III	Injeksi submukosa pada 4 titik sekitar tumor, 1 hari sebelum operasi, 1 mL 50 mg	- Waktu deteksi tumor lebih cepat ($p < 0,001$) - Waktu operasi lebih singkat ($p = 0,033$) - Pendarahan lebih sedikit ($p = 0,013$) - Rata-rata NL yang didiseksi lebih banyak ($p < 0,001$) - Tingkat NL terdiseksi ≥ 12 lebih tinggi ($p < 0,001$) - Tidak ada perbedaan komplikasi pasca operasi
Wang Y et al, 2015 ⁴⁰	Studi prospektif terkontrol	152 CN: 45 C: 107	Adenokarsinoma pada rektum tengah-distal Stadium II-III T0-4 posoperatif	Injeksi submukosa dengan spekulum rektal, 3 poin sekitar tumor primer, 1 hari sebelum operasi, 0.5ml:25mg	- Jumlah NL yang diangkat lebih banyak ($p = 0,000$) - Lebih banyak NL positif seiring dengan banyaknya NL yang diangkat ($p = 0,036$) - Waktu pengangkatan lebih pendek ($p = 0,000$) - Persentase NL terangkat < 12 lebih rendah ($p = 0,000$) - Persentase NL positif lebih tinggi ($p = 0,037$) - 77,6% (45 dari 58) NL metastasis diwarnai, 89,2% (33 dari 37) NL < 5mm diwarnai
Cai HK et al, 2012 ¹⁷	RCT	60 CN: 20 MB: 20 C: 20	KKR T1-4	CN: Injeksi subserosa, 4 kuadran di sekitar tumor, 10 menit sebelum operasi, 1 ml MB: Injeksi pada arteri utama, 2 ml	- Total NL yang terdeteksi lebih banyak ($p < 0,001$) - Perbedaan jumlah NL metastasis, lokasi tumor, stase T, dan diferensiasi tumor tidak signifikan ($p > 0,05$)

Catatan: RCT, *randomized controlled trial*; CN, *carbon nanoparticle*; C, *control*; KKR, kanker kolorektal; NL, nodus limfa; NLS, nodus limfa sentinel; ASA, *American Society of Anesthesiologists*; MB, *methylene blue*; DLN, *decision-making lymph nodes*

proksimal dari arteri kolik kiri). Hanya ada 1 studi yang menyatakan penambahan total NL reseksi tidak signifikan, yakni studi Wang L^[16], namun di sini penambahan NL positif metastasis sangat jelas sehingga CN masih dianggap bermanfaat.

Nodus limfa sentinel (NLS) adalah kelenjar getah bening pertama yang berhubungan dengan saluran tumor primer sehingga status patologisnya dapat memprediksi metastasis pada seluruh NL di daerah itu.^[46] Selain menunjukkan bahwa batas minimal reseksi NL lebih mudah dicapai dengan lebih rendahnya rasio <12 NL pada CN, studi Sun J et al^[39] juga menyatakan bahwa tingkat deteksi NLS 94,5%. Hal ini menunjukkan akurasi (94,5%) dan spesifisitas (87,5%) yang tinggi serta negatif palsu (12,5%) yang rendah sehingga cocok digunakan sebagai panduan untuk operasi bedah.

Studi Tang et al^[45] dan Zhang et al^[42] menyatakan bahwa jumlah NL kecil dengan ukuran <5 mm juga lebih banyak ditemukan. Pada studi Tang L, perbedaan jumlah NL >5 mm dengan dan tanpa CN tidak signifikan, karena pada operasi tanpa CN pun, kemungkinan NL yang besar memang relatif mudah untuk ditemukan. Hasil studi Wang Y et al^[40] menyatakan bahwa 89,2% NL <5mm tampak diwarnai dengan CN. Studi Sun et al^[39] juga menyatakan bahwa total NL, NL dengan mikrometastasis <2 mm, dan mikro NL lebih banyak ditemukan secara signifikan. Kesimpulan dari studi-studi ini menunjukkan bahwa CN sangat efektif dalam mendeteksi NL kecil yang biasanya sulit dijangkau. Deteksi NL kecil ini tidak dapat diabaikan, karena dari sebuah studi, ditemukan bahwa sekitar 32,8% NL metastasis ternyata berukuran <5 mm.^[45]

3.2.2 Jumlah nodus limfa positif dan staging kanker

Meskipun penggunaan nanopartikel karbon ini berdampak signifikan pada peningkatan jumlah nodus limfa (NL) yang terambil, efeknya pada jumlah NL yang positif cukup berbeda antar studi. Hanya terdapat dua studi yang menunjukkan peningkatan jumlah dan persentase kepositifan NL pada kelompok CN.^[16,40]

Studi oleh Wang Y et al juga menunjukkan bahwa banyaknya NL yang terangkat berkorelasi positif dengan banyaknya NL yang positif.^[40] Hal ini kemungkinan karena apabila jumlah NL yang diangkat semakin banyak, maka jumlah yang positif di antaranya juga lebih besar. Hasil ini sesuai dengan penelitian lain oleh Kotake et al tanpa *tracer* yang menemukan bahwa jumlah NL positif berkorelasi positif secara signifikan dengan jumlah NL yang terangkat.^[47]

Namun, beberapa studi justru menemukan hasil yang berbeda. Lima dari 10 studi dalam kajian sistematik ini justru menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara jumlah ataupun rasio NL yang positif antara kelompok CN dibandingkan kontrol.^[17,24,41,44,45] Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Baxter et al yang menemukan bahwa proporsi pasien dengan NL positif memang meningkat seiring dengan bertambahnya jumlah NL yang terangkat, namun hanya pada hitung NL yang rendah (hingga 6 NL). Pada hitung NL yang lebih tinggi, peningkatan jumlah NL hanya memiliki sedikit pengaruh pada tingkat NL yang positif.^[48]

Akan tetapi, menariknya, studi oleh Tang dan Pan et al, dua dari kelima studi tersebut, menemukan bahwa meski jumlah atau rasio NL positif tidak berbeda signifikan, kelompok CN ternyata secara signifikan memiliki jumlah pasien NL metastasis yang lebih banyak, dalam arti banyak yang mengalami *upgrading* menjadi kanker stadium III.^[41,45] Hasil ini juga didukung oleh penemuan Pan et al yang menyatakan bahwa terdapat jumlah “key” NL yang lebih banyak secara signifikan pada kelompok CN.^[41] “Key” NL merupakan sebutan untuk satu-satunya NL yang ditemukan positif pada seorang pasien. Karena metastasis NL merupakan satu-satunya kriteria pembeda kanker stadium II dan III, maka keberadaan key NL tersebut menaikkan klasifikasi kanker pasien menjadi stadium III, sehingga menjelaskan mengapa terdapat peningkatan jumlah pasien positif pada kelompok CN di studi-studi ini tanpa

peningkatan kepositifan yang signifikan. Kemungkinan besar, CN berperan penting dalam mengidentifikasi NL metastasis kecil dan tersembunyi yang sulit ditemukan dengan metode konvensional. Mengingat adanya perbedaan dalam tata laksana dan prognosis antara kanker stadium II dan III, ketepatan dalam menentukan *staging* sangatlah dibutuhkan.

3.2.3 Keuntungan lainnya

Beberapa studi menunjukkan bahwa waktu operasi atau pengangkatan NL menjadi lebih cepat dan pendarahan menjadi lebih sedikit secara signifikan pada kelompok CN dibandingkan kontrol. Tiga studi menemukan bahwa waktu operasi atau pengangkatan NL menjadi lebih cepat^[40,41,43], sementara dua studi lagi menemukan bahwa jumlah pendarahan juga berkurang secara signifikan.^[16,43] Hanya studi oleh Li et al yang menemukan bahwa perbedaan waktu operasi dan pendarahan tidak signifikan.^[44] Namun sebenarnya, tidak terdapat perbedaan komplikasi pasca operasi dalam studi-studi tersebut, sehingga dapat dikatakan bahwa penggunaan CN sebanding atau bahkan lebih menguntungkan daripada teknik konvensional.

Selain itu, Li et al juga menemukan potensi pewarnaan *decision-making lymph nodes* (DLN) pada kanker rektal dengan CN untuk membantu menentukan seberapa jauh limfadenektomi yang akan dilakukan. DLN ini merupakan nodus limfa yang setara dengan *sentinel lymph nodes* (SLN) pada jenis kanker lain, yaitu nodus limfa pertama yang menerima drainase limfa dari tumor primer.^[44] SLN telah terbukti cukup efektif dalam menentukan status nodal pada melanoma dan kanker payudara.^[11] Pada penelitian ini, DLN diangkat dan kemudian dilakukan pemeriksaan patologi *frozen* secara intra-operatif untuk menentukan apakah terdapat metastasis sel kanker atau tidak. Karena jumlah DLN yang dapat terangkat secara signifikan lebih banyak pada kelompok CN, teknik ini kemungkinan dapat digunakan untuk membuat keputusan secara intraoperatif terkait apakah reseksi nodus limfa perlu dilakukan

sejauh D2 atau D3. Limfadenektomi D3 bersifat lebih ekstensif, mencakup pengangkatan NL utama, intermedia, dan perikolik, sementara D2 hanya mencakup NL intermedia dan perikolik. Saat ini, diseksi D3 lebih sering dilakukan karena kurangnya *tracer* DLN yang spesifik. Namun, radikalitas diseksi D3 ini masih menjadi perdebatan. Di satu sisi, dengan diseksi D3, lebih banyak NL yang terambil sehingga kemungkinan mendeteksi dan mengontrol metastasis lebih tinggi. Selain itu, kadang metastasis juga dapat terjadi secara "*skip lesions*", di mana tidak ditemukan metastasis pada NL D1 atau D2, namun positif pada D3. Di sisi lain, ada pula studi yang menunjukkan bahwa diseksi yang lebih radikal berkaitan dengan peningkatan komplikasi operasi, morbiditas pasca-operasi, sepsis, dan juga cedera pembuluh darah, sehingga sebenarnya tidak diperlukan jika DLN tidak menunjukkan metastasis.^[49] Oleh sebab itu, meski *tracing* dan pewarnaan DLN ini berpotensi untuk mengurangi diseksi NL yang berlebihan, hasilnya masih perlu dikonfirmasi melalui uji klinis lebih lanjut.

Secara keseluruhan, studi-studi juga menunjukkan bahwa penggunaan CN tidak memberikan efek samping yang signifikan. Beberapa di antaranya adalah studi Wang Q et al yang menyatakan bahwa pada grup yang diberikan CN, tidak ditemukan sakit perut, diare, demam, ataupun gejala lainnya.^[43] Selain CN, beberapa teknik pewarnaan lain juga telah dicetuskan untuk mengatasi masalah pengangkatan NL yang inadkuat. Tato endoskopik dengan tinta India misalnya, juga ditemukan dapat meningkatkan jumlah NL terangkat, namun diasosiasikan dengan berbagai efek samping, seperti inflamasi dan ulserasi.^[24,50] Studi oleh Cai et al yang membandingkan penggunaan CN *in vivo* dengan *methylene blue in vitro* dan kontrol pada KKR, menemukan bahwa efektivitas CN dalam meningkatkan pengangkatan NL sebanding dengan *methylene blue* yang sering dipakai untuk biopsi SLN, misalnya pada kanker payudara.^[17] Namun, *methylene blue* dilaporkan memiliki efek samping terutama reaksi alergi dan juga sulit mendeteksi NL

in vivo pada KKR karena diabsorpsi dan diekskresi terlalu cepat.^[17,51] CN terlalu besar untuk masuk ke sirkulasi darah sehingga efek samping dapat diminimalkan. Selain itu, penggunaan CN sebagai *tracer* NL juga telah dibuktikan efektivitasnya pada beberapa kanker lain seperti kanker tiroid dan payudara.^[52,53] Hal ini menjadikannya sangat berpotensi untuk digunakan dalam membantu pewarnaan dan pengangkatan NL yang adekuat pada KKR.

3.3 Limitasi studi

Salah satu kelebihan dari kajian sistematik ini adalah keterlibatan jumlah subjek total yang cukup besar. Namun, ulasan ini juga memiliki beberapa limitasi. Pertama, studi-studi yang melibatkan nanopartikel karbon sebagian besar dilakukan di Tiongkok, sehingga mungkin penggunaannya masih belum cukup meluas di negara lain, termasuk Indonesia. Selain itu, sebagian besar studi-studi dalam ulasan ini merupakan studi non-RCT, sehingga RCT berskala besar masih perlu dilakukan di kemudian hari untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanannya.

5. KESIMPULAN

Sebagai kesimpulan, kajian sistematik di atas menunjukkan efektivitas dan keamanan nanopartikel karbon sebagai pewarna nodus limfa pada pasien kanker kolorektal. Secara keseluruhan, studi-studi menunjukkan bahwa CN efektif dalam meningkatkan jumlah NL yang terangkat, mengurangi kemungkinan diseksi NL yang inadekuat (<12), serta meningkatkan jumlah NL kecil yang terangkat. Meski sebagian besar studi menunjukkan bahwa tingkat kepositifan NL tidak berbeda signifikan dengan kontrol, terdapat peningkatan pasien positif atau *upstaging* menjadi stadium III pada kelompok CN. Penggunaan CN juga ditemukan aman tanpa efek samping yang berarti. Oleh sebab itu, hasil kajian sistematik ini mendukung penggunaan CN sebagai pewarna nodus limfa pada pasien KKR. Dengan demikian, diharapkan penilaian NL yang adekuat ini dapat

membantu meningkatkan ketepatan *staging*, penghitungan risiko dan prognosis, serta menentukan tata laksana yang tepat bagi pasien, sehingga turut dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat KKR. Kami menyarankan dilakukannya lebih banyak RCT dengan jumlah sampel yang besar untuk dapat mengonfirmasi hasil-hasil tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018 Nov;68(6):394-424.
2. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789-858.
3. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. Indonesia. The Global Cancer Observatory; 2019 May.
4. Hatch QM, Kniery KR, Johnson EK, Flores SA, Moeil DL, Thompson JJ, Maykel JA, Steele SR. Screening or symptoms? How do we detect colorectal cancer in an equal access health care system?. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016 Feb 1;20(2):431-8.
5. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/406/2018 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Kolorektal; 2018.
6. Edge S, Byrd D, Compton C, et al, eds. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. Springer, 2010.

7. Norwood MG, Sutton AJ, West K, Sharpe DP, Hemingway D, Kelly MJ. Lymph node retrieval in colorectal cancer resection specimens: national standards are achievable, and low numbers are associated with reduced survival. *Colorectal Disease*. 2010 Apr;12(4):304.
8. Lykke J, Roikjaer O, Jess P. The relation between lymph node status and survival in stage I-III colon cancer: Results from a prospective nationwide cohort study. *Colorectal Dis* 2013;15:559–65.
9. Shia J, Wang H, Nash GM, Klimstra DS. Lymph node staging in colorectal cancer: revisiting the benchmark of at least 12 lymph nodes in R0 resection. *J Am Coll Surg* 2012;214:348–55.
10. Kanemitsu Y, Komori K, Ishiguro S, Watanabe T, Sugihara K. The relationship of lymph node evaluation and colorectal cancer survival after curative resection: a multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2169-2177.
11. Resch A, Langner C. Lymph node staging in colorectal cancer: old controversies and recent advances. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2013 Dec 14;19(46):8515.
12. Märkl B, Schaller T, Krammer I, Cacchi C, Arnholdt HM, Schenkirsch G, Kretsinger H, Anthuber M, Spatz H. Methylene blue-assisted lymph node dissection technique is not associated with an increased detection of lymph node metastases in colorectal cancer. *M*.
13. Dejardin O, Ruault E, Jooste V, Pornet C, Bouvier V, Bouvier A, et al. Volume of surgical activity and lymph node evaluation for patients with colorectal cancer in France. *Dig Liver Dis* 2012;44:261–7.
14. Figarol A, Pourchez J, Boudard D, et al. In vitro toxicity of carbon nanotubes, nano-graphite and carbon black, similar impacts of acid functionalization. *Toxicol In Vitro*. 2015;30(1 pt B):476–485.
15. Mannerström M, Zou J, Toimela T, Pyykkö I, Heinonen T. The applicability of conventional cytotoxicity assays to predict safety/toxicity of mesoporous silica nanoparticles, silver and gold nanoparticles and multi-walled carbon nanotubes. *Toxicol In Vitro*.
16. Wang LY, Li JH, Zhou X, Zheng QC, Cheng X. Clinical application of carbon nanoparticles in curative resection for colorectal carcinoma. *OncoTargets and Therapy*. 2017;10:5585–9.
17. Cai HK, He HF, Tian W, Zhou MQ, Hu Y, Deng YC. Colorectal cancer lymph node staining by activated carbon nanoparticles suspension in vivo or methylene blue in vitro. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(42):6148–54.
18. Li Z, Sheng A, Bu Z et al. Clinical study of harvesting lymph nodes with carbon nanoparticles in advanced gastric cancer: A prospective randomized trial. *World J Surg Oncol* 2016;14:88.
19. Liu CL, Yang TB. Sentinel lymph node mapping with emulsion of activated carbon particles in patients with pre-mastectomy diagnosis of intraductal carcinoma of the breast. *J Chin Med Assoc*. 2003;66: 406–10.
20. Madani SY, Mandel A, Seifalian AM. A concise review of carbon nanotube's toxicology. *Nano reviews*. 2013 Jan 1;4(1):21521.
21. Maleki Dizaj S, Mennati A, Jafari S, Khezri K, Adibkia K. Antimicrobial

- activity of carbon-based nanoparticles. *Adv Pharm Bull.* 2015 Mar;5(1):19-23.
22. Ngafwan N, Wardana IN, Wijayanti W, Siswanto E. The role of NaOH and papaya latex bio-activator during production of carbon nanoparticle from rice husks. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology.* 2018 Dec 11;9(4):045011.
 23. Robertson TA, Sanchez WY, Roberts MS. Are commercially available nanoparticles safe when applied to the skin?. *Journal of biomedical nanotechnology.* 2010 Oct 1;6(5):452-68.
 24. Wang R, Mo S, Liu Q, Zhang W, Zhang Z, He Y, et al. The safety and effectiveness of carbon nanoparticles suspension in tracking lymph node metastases of colorectal cancer: a prospective randomized controlled trial. *Japanese journal of clinical oncology.* 2020;50(5):535–42.
 25. Betge J, Harbaum L, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Ebert MP, Langner C. Lymph node retrieval in colorectal cancer: determining factors and prognostic significance. *International Journal of Colorectal Disease.* 2017 Jul 1;32(7):991-8.
 26. McDonald JR, Renehan AG, O'Dwyer ST, Haboubi NY. Lymph node harvest in colon and rectal cancer: current considerations. *World J Gastrointest Surg.* 2012;4:9–19.
 27. Destri GL, Di Carlo I, Scilletta R et al. Colorectal cancer and lymph nodes: the obsession with the number 12. *World J Gastroenterol.* 2014;20:1951–1960.
 28. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:433–441.
 29. Vather R, Sammour T, Kahokehr A. Lymph node evaluation and long-term survival in stage II and stage III colon cancer: a national study. *Ann Surg Oncol.* 2008;16:585–593.
 30. Onitilo AA, Stankowski RV, Engel JM, Doi SAR. Adequate lymph node recovery improves survival in colorectal cancer patients. *J Surg Oncol.* 2013;107:828–834.
 31. Gress DM, Edge SB, Greene FL, Washington MK, Asare EA, Brierley JD, Byrd DR, Compton CC, Jessup JM, Winchester DP, Amin MB. Principles of cancer staging. *AJCC cancer staging manual.* 2017;8:3-30.
 32. O'Boyle S, Stephenson K. More is better: Lymph node harvesting in colorectal cancer. *The American Journal of Surgery.* 2017 May 1;213(5):926-30.
 33. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. esmo consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23:2479–516.
 34. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB. NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7:778–831.
 35. Choi HK, Law WL, Poon JT. The optimal number of lymph nodes examined in stage II colorectal cancer and its impact of on outcomes. *BMC Cancer.* 2010 Jun 8;10:267.
 36. Cai Y, Cheng G, Lu X, Ju H, Zhu X. The re-evaluation of optimal lymph node yield in stage II right-sided

- colon cancer: is a minimum of 12 lymph nodes adequate?. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(4):623-631.
37. Benson AB. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II Colon cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:3408–3419.
 38. Li Destri G, Di Carlo I, Scilletta R, Scilletta B, Puleo S. Colorectal cancer and lymph nodes: the obsession with the number 12. *World J Gastroenterol.* 2014 Feb 28;20(8):1951-60.
 39. Sun J, Zhang J. Assessment of lymph node metastasis in elderly patients with colorectal cancer by sentinel lymph node identification using carbon nanoparticles. *Journal of BUON.* 2018;23(1):68–72.
 40. Wang Y, Deng H, Chen H, Liu H, Xue Q, Yan J, et al. Preoperative Submucosal Injection of Carbon Nanoparticles Improves Lymph Node Staging Accuracy in Rectal Cancer after Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Journal of the American College of Surgeons.* 2015;221(5):923–30.
 41. Pan L, Ye F, Liu J jing, Ba X qun, Sheng Q song. A study of using carbon nanoparticles to improve lymph nodes staging for laparoscopic-assisted radical right hemicolectomy in colon cancer. *International Journal of Colorectal Disease.* 2018;33(8):1131–4.
 42. Zhang XM, Liang JW, Wang Z, Kou J tao, Zhou ZX. Effect of preoperative injection of carbon nanoparticle suspension on the outcomes of selected patients with mid-low rectal cancer. *Chinese Journal of Cancer.* 2016;35(5):1–5.
 43. Wang Q, Chen E, Cai Y, Chen C, Jin W, Zheng Z, et al. Preoperative endoscopic localization of colorectal cancer and tracing lymph nodes by using carbon nanoparticles in laparoscopy. *World Journal of Surgical Oncology.* 2016;14(1):1–7.
 44. Li K, Chen D, Chen W, Liu Z, Jiang W, Liu X, et al. A case–control study of using carbon nanoparticles to trace decision-making lymph nodes around inferior mesenteric artery in rectal cancer. *Surgical Endoscopy.* 2019;33(3):904–10.
 45. Tang L, Sun L, Zhao P, Kong D. Effect of activated carbon nanoparticles on lymph node harvest in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2019 Apr;21(4):427-431.
 46. Sakamoto T, Saito Y, Nakajima T. Comparison of magnifying chromoendoscopy and narrow-band imaging in estimation of early colorectal cancer invasion depth: a pilot study. *Dig Endosc.* 2015;23:118-23.
 47. Kotake K, Honjo S, Sugihara K, Hashiguchi Y, Kato T, Kodaira S, et al. Number of lymph nodes retrieved is an important determinant of survival of patients with stage II and stage III colorectal cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 2012;42(1):29–35.
 48. Baxter NN, Ricciardi R, Simunovic M, Urbach DR, Virnig BA. An evaluation of the relationship between lymph node number and staging in pT3 colon cancer using population-based data. *Diseases of the Colon and Rectum.* 2010;53(1):65–70.
 49. Włodarczyk M, Włodarczyk J, Trzciński R, Mik M, Dziki Ł, Dziki A. D3 lymphadenectomy for right colon cancer. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery.* 2019;4(3):96–96.

50. Dawson K, Wiebusch A, Thirlby RC. Preoperative tattooing and improved lymph node retrieval rates from colectomy specimens in patients with colorectal cancers. *Archives of Surgery*. 2010;145(9):826–30.
51. Akazawa M, Wu YH, Liu WM. Allergy-like reactions to methylene blue following laparoscopic chromopertubation: A systematic review of the literature. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2019;238:58–62.
52. Du J, Zhang Y, Ming J, Liu J, Zhong L, Liang Q, et al. Evaluation of the tracing effect of carbon nanoparticle and carbon nanoparticle-epirubicin suspension in axillary lymph node dissection for breast cancer treatment. *World Journal of Surgical Oncology*. 2016;14(1):1–8.
53. Wang L, Yang D, Lv JY, Yu D, Xin SJ. Application of carbon nanoparticles in lymph node dissection and parathyroid protection during thyroid cancer surgeries: A systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and Therapy*. 2017;10:1247–60.

VAKSI DNA *HEAT SHOCK PROTEIN* 65 (HSP65) DENGAN KLK YANG TERENKAPSULASI NANOPARTIKEL PLGA SEBAGAI INOVASI TERAPI PREVENTIF DAN KURATIF TUBERKULOSIS

Jaya Firmansyah,¹ Hana Nafisah,¹ Nabila Rayhan Yasmin¹

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

ABSTRAK

Korespondensi:

Jaya Firmansyah

Email Korespondensi:

jaya.firmansyah29@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 20 Maret 2021
Selesai revisi: 14 Juli 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.364

Pendahuluan: Tuberkulosis merupakan salah satu penyakit dengan angka mortalitas yang tinggi. Untuk mencegah penyebaran tuberkulosis adalah dengan pemberian vaksin BCG. Namun, efek perlindungan dari vaksin BCG bervariasi dari 0-80% dan menurun secara signifikan setelah 10-15 tahun. Jadi, dibutuhkan inovasi vaksin baru yang lebih protektif. Tujuan dari tinjauan pustaka ini adalah untuk mengetahui mekanisme kerja dan efektivitas vaksin DNA hsp65 dengan nanopartikel PLGA berkapsul dengan adjuvan KLK dalam meningkatkan respon imun terhadap tuberkulosis.

Metode: Makalah yang telah ditinjau diperoleh menggunakan mesin pencari seperti Google Scholar, Proquest, Science Direct, dan PubMed dengan rentang publikasi dari 2010 hingga 2021 dan makalah dipilih validitas dan reliabilitasnya. Kemudian dilakukan tinjauan pustaka dan penulisan artikel.

Pembahasan: Vaksin DNA hsp65 dapat memicu produksi sitokin, seperti IFN- γ , IL-2, aktivitas sel T CD4⁺ dan CD8⁺ yang lebih tinggi daripada vaksin BCG. Ada penurunan yang signifikan pada tingkat MTB pada tikus yang disuntik dengan vaksin hsp65. Kombinasi vaksin hsp65 + KLK menunjukkan kerusakan paru-paru dan area inflamasi paling sedikit dan respon Th1 dan produksi IL-10 tertinggi di antara vaksin lainnya. Untuk meningkatkan efisiensi vaksin DNA hsp65 + KLK, dilakukan pengurangan dosis menjadi dosis tunggal dengan menggunakan nanopartikel PLGA *biodegradable* sebagai sistem pembawa antigen.

Simpulan: Kombinasi vaksin DNA hsp65 dan KLK dapat memicu respon imun spesifik terhadap MTB dan dengan enkapsulasi PLGA dapat meningkatkan efisiensinya, sehingga berpotensi tinggi sebagai terapi preventif dan kuratif tuberkulosis.

Kata kunci: hsp65, KLK, Mycobacterium Tuberkulosis, Nanopartikel PLGA, Vaksin

DNA HEAT SHOCK PROTEIN 65 (HSP65) VACCINE WITH NANOPARTICLE PLGA ENCRYPTED KLK AS A PREVENTIVE AND CURATIVE TUBERCULOSIS THERAPY INNOVATION

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis is a disease with a high mortality rate. To prevent the spread of tuberculosis is by giving the BCG vaccine. However, the protective effect of the BCG vaccine varies from 0-80% and decreases significantly after 10-15 years. So, new vaccine innovations that are more protective are needed. The purpose of this literature review is to determine the mechanism of action of the hsp65 DNA vaccine with PLGA nanoparticles in capsules with KLK adjuvants in increasing the immune response against tuberculosis.

Methods: The reviewed papers were obtained using search engines such as Google Scholar, Proquest, Science Direct, and PubMed with a publication range from 2010 to 2021 and the papers were selected for validity and reliability. Then carried out a literature review and article writing.

Discussion: DNA hsp65 vaccine can trigger the production of cytokines, such as IFN- γ , IL-2, higher CD4+ and CD8+ T cell activity than BCG vaccine. There was a significant reduction in MTB levels in mice injected with the hsp65 vaccine. The combination of hsp65 + KLK vaccine showed the least lung damage and areas of inflammation and the highest Th1 response and IL-10 production among the other vaccines. To increase the efficiency of the DNA hsp65 + KLK vaccine, the dose was reduced to a single dose using biodegradable PLGA nanoparticles as an antigen carrier system.

Conclusion: The combination of hsp65 DNA vaccine and KLK can trigger a specific immune response against MTB and with PLGA encapsulation can increase its efficiency, so it has high potential as a preventive and curative therapy for tuberculosis.

Keywords: hsp65, KLK, *Mycobacterium tuberculosis*, PLGA nanoparticles, vaccine

1. PENDAHULUAN

Penyakit Tuberkulosis atau yang lebih dikenal TBC merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*.^[1] *Global Tuberculosis Report 2019* melaporkan bahwa, secara global pada tahun 2018 diperkirakan terdapat 10 juta (kisaran 9-11,1 juta) kasus insiden TBC. Berdasarkan laporan *World Health Organization (WHO)* pada tahun 2016, TBC merupakan penyakit ke-10 penyebab kematian terbesar. Selain itu, berdasarkan laporan tuberkulosis global, Asia Tenggara merupakan regional dengan estimasi insidensi TBC tertinggi mencapai 45%.^[2] WHO telah mendefinisikan negara dengan beban tinggi/*high burden countries* (HBC) untuk TBC berdasarkan 3 indikator yaitu TBC, TBC-HIV, dan MDR-TBC. Indonesia bersama 13 negara lain, masuk dalam daftar HBC untuk ketiga indikator tersebut. Data jumlah kasus TBC di Indonesia berjumlah 420.994 kasus pada tahun 2017.^[1]

Permasalahan TBC menjadi permasalahan kesehatan yang sangat serius dan membutuhkan upaya penanganan yang tepat. WHO telah menetapkan 3 indikator dan target yang harus dicapai oleh seluruh negara dalam mengatasi permasalahan TBC yaitu 1) menurunkan jumlah kematian TBC sebanyak 70% pada tahun 2025 dibandingkan kematian pada tahun 2015, 2) menurunkan insidensi TBC sebanyak 50% pada tahun 2025 dibandingkan tahun 2015, 3) tidak ada keluarga pasien TBC yang terbebani pembiayaannya terkait pengobatan TBC pada tahun 2035. Indonesia sendiri pada Permenkes Nomor 67 Tahun 2016 tentang Penanggulangan Tuberkulosis menetapkan target program penanggulangan TBC nasional yaitu eliminasi pada tahun 2035 dan Indonesia Bebas TBC Tahun 2050. Eliminasi TBC adalah tercapainya jumlah kasus TBC 1 per 1 juta penduduk. Sementara tahun 2017 jumlah kasus TBC masih sebesar 254 per 100.000 atau 25,40 per 1 juta penduduk.^[1]

Penanganan kuratif untuk penyakit TBC dengan memberikan obat anti-tuberkulosis (OAT), namun ketidakpatuhan pasien dapat

menyebabkan *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) menjadi resisten terhadap OAT. *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap isoniazid dan rifampicin disebut *Multi-drug Resistant Tuberculosis* (MDR-TBC). Keadaan MDR-TBC yang tidak ditangani dengan tepat dapat berkembang menjadi *eXtensively Drug-Resistant Tuberculosis* (XDR-TBC) yang menyebabkan penyakit TBC makin sulit disembuhkan.^[3] Berdasarkan data, WHO memperkirakan terdapat 480.000 kasus TBC MDR di seluruh dunia, sedangkan kematian akibat TBC MDR diperkirakan 250.000 kasus pada tahun 2015. WHO dalam *Global Tuberculosis Report 2015* melaporkan bahwa Indonesia termasuk salah satu negara dari 27 negara lainnya di dunia dengan kasus TBC MDR yang cukup banyak yaitu terdapat 6800 kasus baru TBC MDR setiap tahunnya.^[4] Berdasarkan *Annual Report 2017*, Indonesia menempati posisi ke dua kasus TBC MDR tertinggi di Asia Tenggara.^[2] Artinya, Indonesia memiliki permasalahan besar dalam menghadapi penyakit TBC.

Pemerintah Indonesia telah menetapkan pedoman penanggulangan tuberkulosis yang salah satu komponennya, yaitu dengan program pengobatan pencegahan pada kelompok yang rentan dan berisiko serta pemberian vaksin TBC. Vaksinasi dengan BCG merupakan upaya yang saat ini masih digunakan dalam pencegahan TBC. Vaksin BCG terbukti protektif pada anak namun menurun signifikan setelah 10-15 tahun serta efek proteksi vaksin BCG bervariasi dari 0-80%, bergantung pada genetik dan kondisi geografis.^[5,6] Berdasarkan penelitian yang dilakukan Barreto *et al.*^[7] di Brazil juga menunjukkan bahwa efektivitas tertingginya hanya 12%.^[7] Vaksinasi ulang juga tidak akan meningkatkan proteksi terhadap TBC dan bahkan memberikan efek samping seperti pembengkakan kelenjar limfe, demam, muntah dan nyeri perut.^[5] Vaksin BCG merupakan vaksin hidup strain bakteri *Mycobacterium bovis* yang dilemahkan yang berpotensi membahayakan bagi anak-anak dengan masalah gizi.^[8]

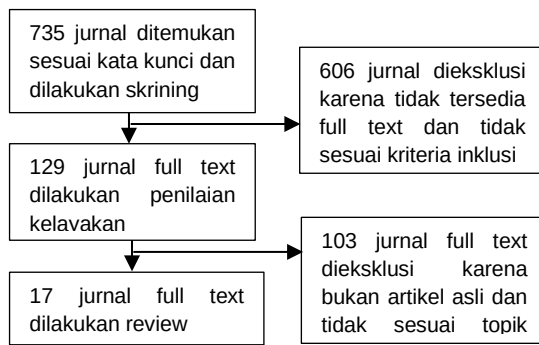
Berdasarkan studi Zufferey *et al.*,^[9] dengan makin bertambahnya umur, terjadi pergeseran peningkatan produksi limfosit T. Saat umur awal divaksinasi, limfosit yang banyak adalah sel T CD4+. Namun, seiring berjalannya waktu, konsentrasi sel T CD4+ menurun dan produksi sel T CD8+ meningkat. Hal ini justru menurunkan efek proteksi BCG karena respons imun sel T CD8+ terhadap antigen MTB tidak begitu kuat dibanding sel T CD4+.^[9]

Pada saat ini, salah satu pengembangan vaksin untuk TBC yaitu vaksin DNA. Penelitian yang pernah dilakukan mengenai vaksin DNA yaitu vaksin DNA yang mengkode *Mycobacterium leprae* protein heat-shock 65 kDa (DNA hsp65) yang telah terbukti protektif terhadap *Mycobacterium Tuberculosis* secara in vivo pada hewan coba.^[5] Selain efek preventif, vaksin DNA hsp65 juga memiliki efek kuratif, sehingga dapat digunakan untuk menyembuhkan penyakit TBC.^[10] Namun terapi tunggal kurang memberikan hasil yang maksimal untuk proteksi sehingga lebih disarankan untuk terapi kombinasi. Santos *et al.*,^[8] mengombinasikan vaksin hsp65 dengan KLK, dan hasilnya membuktikan bahwa kombinasi vaksin hsp65 dan KLK memiliki efikasi lebih tinggi.^[8] Permasalahan yang lain mengenai penggunaan vaksin adalah perlunya vaksinasi berulang karena perlindungan vaksin tidak dapat bertahan lama serta perlunya biaya yang besar untuk vaksin berulang terutama di negara berkembang. Solusi terhadap permasalahan tersebut dapat diatasi dengan penggunaan vaksin yang berbasis nanopartikel PLGA sehingga dosis, ketahanan vaksin dan penggunaannya dapat lebih sederhana. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa nanopartikel *polylactic polyglycolic acid* (PLGA) terbukti dapat mengantarkan antigen TBC menuju ke makrofag alveolar secara utuh.^[11] Selain itu, injeksi suatu antigen dengan PLGA dengan dosis tunggal saja sudah dapat memicu respons imun secara optimal.^[12] Oleh karena itu tujuan dalam *literature review* ini yaitu ingin membahas mengenai mekanisme kerja vaksin DNA hsp65 dengan adjuvan KLK

berbasis nanopartikel PLGA untuk perlindungan terhadap infeksi TBC.

2. METODE

Metode yang digunakan dalam penyusunan *literature review* ini dilakukan dengan pencarian literatur melalui penelusuran menggunakan pencarian *online* dengan instrumen Google Scholar, Proquest, Scencedirect, PubMed, WHO, dan Kemenkes. Kata kunci yang digunakan adalah *mycobacterium tuberculosis*, vaksin, hsp65, KLK, dan nanopartikel PLGA dengan publikasi bahasa Inggris dan Indonesia dalam rentang tahun 2010-2021. Dari hasil pencarian, didapat sebanyak 735 jurnal yang sesuai kata kunci pencarian tersebut dilakukan skrining berdasarkan beberapa kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi untuk pemilihan artikel yang relevan antara lain: 1) artikel asli yang ditulis dalam bahasa Inggris, 2) penelitian eksperimental, 3) penggunaan nanopartikel PLGA, 4) vaksin DNA hsp65, dan 5) *adjuvant* vaksin berupa KLK. Sedangkan untuk kriteria eksklusi antara lain: 1) abstrak dari sebuah artikel, 2) *review* artikel dan buku, 3) penelitian observasional, 4) jurnal yang duplikasi, dan 5) tidak tersedia artikel *full text*. Sebanyak 735 jurnal tersebut setelah dilakukan skrining berdasarkan judul didapatkan hasil 606 jurnal dieksklusi karena tidak tersedia *full text* dan tidak sesuai kriteria inklusi. Penilaian kelayakan terhadap 129 jurnal *full text* dilakukan, jurnal yang duplikasi, bukan artikel asli, dan tidak sesuai dengan topik bahasan dilakukan eksklusi sebanyak 103 jurnal. Sehingga diperoleh hasil akhir 17 jurnal *full text* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta dianggap valid dan reliabel. Data yang telah terkumpul dianalisis secara ilmiah dan sistematis. Teknik analisis data yang digunakan yaitu deskriptif dan argumentative.



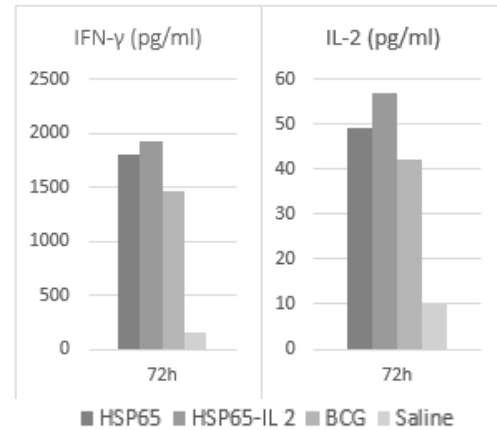
Gambar 1. Diagram Alur Review Jurnal

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Vaksin hsp65 dan Cara Kerjanya

Heat shock protein (hsp) merupakan jenis protein yang memiliki fungsi untuk meregulasi protein fungsional dalam respon terhadap stres, hipoksia, toksin, inflamasi dan panas. Hsp dapat memicu *antigen presenting cell* (APC) untuk bekerja, sehingga muncul respons imun adaptif. Hsp65 merupakan salah satu antigen hsp pada bakteri MTB yang paling banyak diekspresikan. Peran hsp65 adalah sebagai protein yang mengaktifasi monosit saat terjadi infeksi MTB, sehingga dapat meningkatkan produksi TNF, IL-6 dan IL-8 yang berfungsi dalam respon imun spesifik yang dimediasi oleh sel limfosit T.^[5]

Pada penelitian Santos *et al*.^[8], mengenai respon imun terhadap vaksin hsp65 memberikan hasil peningkatan antibodi IgG1 dan IgG2 setelah 30 dan 90 hari diimunisasi baik oleh vaksin tunggal hsp65 atau vaksin hsp65 yang dikombinasikan dengan adjuvan KLK.^[8] Wowk *et al*.^[13] juga melakukan penelitian mengenai respon imun individu sehat dan pasien TBC terhadap antigen hsp65 dan didapatkan hasil yang signifikan terhadap peningkatan produksi CD8+, CD4+ dan IFN- γ .^[13] Penelitian pada hewan percobaan untuk melihat efikasi dari vaksin DNA hsp65 tunggal dan vaksin hsp65+IL-2 memberikan hasil yang signifikan terhadap peningkatan jumlah CD4+, CD8+, IL-2 dan IFN- γ dibandingkan vaksin BCG.^[10]



Gambar 2. Jumlah Produksi IFN- γ dan IL-2 pada Tikus Setelah 72 Jam Divaksinasi.^[10]

Vaksin DNA hsp65 bekerja dengan cara mengekspresikan protein hsp65 yang akan meningkatkan produksi sel T, CD4+ dan CD8+ sebagai bentuk pertahanan adaptif. Penelitian vaksin hsp65+IL2 dan BCG pada hewan coba menunjukkan perbedaan signifikan terhadap produksi sitokin IFN- γ dan IL-2 dibandingkan dengan respon imun terhadap vaksin BCG tunggal (Tabel 1).^[10] Peningkatan jumlah sitokin IFN- γ dan IL-2 akan merangsang aktivasi dan proliferasi sel T CD4+ dan CD8+ yang berperan penting sebagai respon imun terhadap MTB.

Tabel 1. Kadar Sel T CD4+ dan CD8+ pada Tikus Setelah Divaksinasi.^[10]

Grup	CD4 (%)	CD8(%)
BCG	26.52 $\pm$ 1.30	13.51 $\pm$ 0.65
HSP65-IL2-DNA	25.36 $\pm$ 0.88	19.64 $\pm$ 1.01
HSP65-DNA	22.08 $\pm$ 1.03	12.22 $\pm$ 0.69

Selain berfungsi untuk mencegah penyakit TBC, penelitian Changhong *et al*.^[10] juga membuktikan bahwa vaksin hsp65 juga dapat berfungsi sebagai terapi kuratif terhadap penyakit TBC. Pada penelitian tersebut, tikus yang telah terinfeksi MTB diinjeksikan dengan vaksin hsp65 dan kemudian kadar bakteri dalam tubuh tikus tersebut diukur. Hasilnya menunjukkan bahwa terjadi penurunan

signifikan kadar bakteri MTB pada tikus yang diinjeksi dengan vaksin hsp65 (Tabel 2).

Tabel 2. Kadar Bakteri MTB pada Tikus yang Terinfeksi MTB Setelah Divaksinasi dengan Vaksin hsp65.^[10]

Grup	Jumlah biakan koloni <i>M. tuberculosis</i> ($\log_{10} \pm S.D.$)	
	Limfa	Paru-paru
Cairan salin	5.44 $\pm$ 0.23	5.94 $\pm$ 0.19
BCG	4.30 $\pm$ 0.38	4.44 $\pm$ 0.25
HSP65-IL2-DNA	4.35 $\pm$ 0.28	4.70 $\pm$ 0.20
HSP65-DNA	4.88 $\pm$ 0.30	4.82 $\pm$ 0.25

Penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya telah membuktikan bahwa vaksin atau antigen hsp65 merangsang peningkatan jumlah produksi sitokin dan antibodi sebagai respon imun terhadap infeksi TBC. Hal ini menunjukkan potensi hsp65 sebagai vaksin terhadap MTB sangat besar terutama karena sifatnya yang sangat antigenik.

3.1 KLK Meningkatkan Efek Proteksi Vaksin DNA Hsp65

Human kallikrein-related peptidase (KLK), peptida poli-kationik sintesis, merupakan bagian dari *serine protease* yang berperan dalam jalur proteolitik dan mengontrol kadar protein dalam fisiologi baik dalam kondisi normal maupun beberapa kondisi patologis.^[14,15] Rangsangan dan inhibisi pada KLK dapat memicu respon inflamasi serta berpengaruh terhadap fenotip neoplastik melalui regulasi beberapa proses seluler, seperti proliferasi, *survival*, migrasi, dan invasi.^[14] Selain itu, KLK juga memiliki sifat imunomodulator yaitu dengan mengaktifasi neutrofil dan monosit U937 untuk menghasilkan anion superoksida melalui pengikatan *calreticulin* di permukaan sel. Kombinasi KLK dengan antigen akan meningkatkan transpor antigen ke sel-sel APC dan memicu respon imun spesifik antigen Th2. Ketika KLK bercampur dengan antigen, KLK yang diberikan secara tunggal merupakan adjuvan yang buruk,

sehingga lebih baik dikombinasikan dengan zat lain.^[15]

Santos *et al.*^[8] melakukan penelitian mengenai hubungan KLK pada nanopartikel hsp65 rekombinan (rhsp65) yang bertujuan untuk meningkatkan respon imun yang ditimbulkan oleh vaksin subunit.^[8] Tikus divaksinasi melalui rute intramuskular dengan dosis tunggal dari nanopartikel rhsp65, rhsp65 + KLK atau rhsp65 + CPG dan kemudian setelah 30 hari divaksinasi, tikus tersebut diinfeksi dengan *M. tuberculosis* melalui rute intratekal. Kemudian dilakukan pemeriksaa kadar *Colony Forming Unit* (CFU) setelah 30 hari infeksi. Hasil penelitian histopatologis paru yang diambil dari tikus yang telah divaksin dan telah terinfeksi dengan *M. tuberculosis* menunjukkan bahwa hanya tikus yang mendapat vaksin hsp65 + KLK yang terlindungi dari infeksi *M. tuberculosis*. Hal tersebut dibuktikan dengan penurunan sekitar 2-log pada *bacterial load*.^[8]

Hasil analisis histopatologis paru pun sesuai dengan jumlah CFU. Kerusakan paru paling sedikit ditemukan pada kelompok dengan pemberian vaksinasi hsp65 + KLK. Gambaran yang terlihat yaitu struktur mirip granuloma dimana terdapat limfosit, makrofag, beberapa neutrofil, serta kadar basil terendah. Area inflamasi pada kelompok hsp65 + KLK pun berkurang jika dibandingkan dengan kelompok lain. Ditemukan jumlah basil yang tinggi pada area inflamasi di kelompok lain, hal tersebut berbeda dengan kelompok hsp65+. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa rHsp65 bersama dengan adjuvan KLK yang di enkapsulasi pada nanopartikel PLGA memiliki kemampuan proteksi terhadap strain *M. tuberculosis* H37Rv.^[8]

Pemberian vaksin dengan dosis tunggal dari nanopartikel akan memicu respon imun humoral dan selular. Nanopartikel dengan rHsp65 tidak

menginduksi respon Th1 dan tidak mampu mengurangi *bacil load*. Namun, formulasi vaksin Hsp65 + KLK dapat memicu respon Th1 dan produksi IL-10 tertinggi diantara vaksin yang diuji. Terjadi penurunan jumlah CFU yang signifikan dan kerusakan parenkim paru yang minimal setelah infeksi *M. tuberculosis*. Alasan hal tersebut terjadi diperkirakan karena tipe sel yang berkaitan dengan proses formulasi vaksin. Kemampuan tubuh juga berperan terhadap respon imun yang dipicu hsp65 + KLK, yaitu dengan mengaktifkan mekanisme antibakterial sehingga mengakibatkan penurunan *bacil load* dan perbaikan jaringan paru. Respon Th1 mengakibatkan terjadinya inflamasi berlebihan dan perburukan kerusakan jaringan karena rendahnya produksi IL-10, yang kemudian akan menginduksi terjadinya nekrosis pada sel yang terinfeksi dalam granuloma. Proses tersebut mengakibatkan penyebaran *mycobacterial* karena pecahnya membran granuloma, lalu terjadi pelepasan enzim lisosom dan adanya sitokin lain.^[8]

3.2 Nanopartikel PLGA sebagai Carrier Vaksin DNA hsp65 dan KLK

Kebutuhan untuk meningkatkan efisiensi vaksin DNA hsp65+KLK dengan cara menurunkan dosisnya menjadi dosis tunggal dilakukan dengan menggunakan nanopartikel *biodegradable Poly (lactic-co-glycolic acid)* (PLGA) sebagai sistem pembawa antigen. Nanopartikel adalah struktur padat dan bulat dengan ukuran sekitar 100 nm dan dibuat dari polimer alami atau sintetis. Berbagai macam obat dapat diberikan dengan menggunakan nanopartikel seperti obat kecil hidrofilik, obat kecil hidrofobik, vaksin dan makromolekul biologis.^[16] Sedangkan PLGA adalah salah satu nanopartikel sintesis yang merupakan polimer *biodegradable* yang paling berhasil digunakan karena hidrolisisnya menghasilkan monomer metabolit, asam laktat dan asam glikolat (**Gambar 4**). Penggunaan PLGA untuk pemberian vaksin, obat, atau aplikasi biomaterial

memiliki toksisitas sistemik minimal karena mudah dimetabolisme secara endogen oleh tubuh melalui siklus Krebs.^[17]

Secara umum nanopartikel PLGA memiliki beberapa keunggulan antara lain dapat melindungi obat dari degradasi dan meningkatkan stabilitasnya, dapat meningkatkan profil farmakokinetik dan farmakodinamik, dapat menembus jaringan yang spesifik melalui penetrasi pada endotelium kanker dan jaringan yang meradang atau melalui reseptor yang diekspresikan secara berlebihan oleh sel target. Nanopartikel PLGA memungkinkan pengiriman obat, protein, peptida atau asam nukleat tertentu ke jaringan target mereka. PLGA juga dapat meningkatkan efektivitas pengobatan karena pelepasan berkelanjutan dari agen terapeutik. Keuntungan utama lain dari PLGA dibandingkan polimer lain adalah bahwa PLGA disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) dan *European Medicine Agency* (EMA) dalam berbagai sistem pengiriman obat pada manusia sehingga dapat digunakan lebih lanjut pada penelitian klinis untuk terapi preventif dan kuratif baru di masa depan.^[18]

Polimer PLGA memiliki berat molekul dan komposisi kopolimer yang berbeda yang menyebabkan waktu degradasi PLGA dapat bervariasi dari beberapa bulan hingga beberapa tahun. Bentuk-bentuk PLGA biasanya diidentifikasi oleh rasio monomer yang digunakan. Misalnya, PLGA 50:50 menjelaskan suatu kopolimer yang komposisinya adalah 50% asam laktat dan 50% asam glikolat.^[19] Nanopartikel PLGA sebagian diinternalisasi dalam sel melalui fase cairan pinositosis dan juga melalui endositosis yang dimediasi clathrin. Nanopartikel PLGA dengan cepat keluar dari endolisosom dan memasuki sitoplasma dalam waktu 10 menit (**Gambar 2**).^[20] Sejumlah antigen seperti protein, peptida, lipopeptida, virus atau DNA plasmid telah berhasil diformulasikan dalam nanopartikel PLGA.^[21, 22]

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pengiriman dalam formulasi nanopartikel dapat meningkatkan penyerapan antigen atau

adjuvan oleh APC dan dikaitkan dengan respon imun yang lebih baik daripada tanpa dikemas dalam nanopartikel.²³ Selain itu, dalam vaksin terenkapsulasi nanopartikel PLGA pelepasan antigen dalam waktu lama dapat memberikan respons imun yang lebih efektif. Hal tersebut juga dapat menghindari risiko toleransi dan menggantikan kebutuhan beberapa vaksinasi *booster* untuk meningkatkan imunitas. Nanopartikel PLGA mampu memberikan pelepasan antigen yang terperangkap *in vitro* secara terus-menerus untuk jangka waktu yang lama,^[24] juga dapat berfungsi sebagai sistem pengiriman yang merangkul antigen, kombinasi antigen yang berbeda, atau kombinasi antigen dan adjuvan dalam partikel yang sama. Kombinasi antigen dan adjuvan harus diberikan bersama dalam partikel yang sama untuk diinternalisasi secara bersamaan. Selain itu, nanopartikel PLGA yang mengandung antigen dan adjuvan dosis sangat rendah mampu memicu respons sel T yang kuat. Penggunaan dosis yang lebih rendah dari molekul-molekul ini akan menguntungkan, tidak hanya untuk meminimalkan potensi efek samping tetapi juga dari sudut pandang ekonomi.^[25]

Nanopartikel PLGA digunakan sebagai pembawa vaksin dapat memberikan antigen eksogen yang dipresentasikan secara silang melalui kompleks MHC I ke sel CD8+. Presentasi antigen melalui kompleks MHC I sangat penting untuk kontrol penyakit menular karena merupakan jalur yang dapat merangsang sel T CD8+ untuk memperoleh fenotipe sitotoksik. Nanopartikel PLGA memiliki kemampuan khusus untuk mencapai jalur MHC I setelah internalisasi oleh sel dendritik (DC).^[26]

Pada penelitian Santos S.A *et al.*^[8] vaksin DNA hsp65+KLK dienkapsulasi dalam nanopartikel *biodegradable* PLGA dengan teknik emulsi ganda dan penguapan pelarut. Secara singkat, 20 ml larutan diklorometana yang mengandung 200 mg polimer PLGA 50:50 diemulsi dengan 0,2 ml fase encer inner yang mengandung 3 mg rHsp65 yang digabungkan dengan 2 mg adjuvan KLK. Homogenizer T25 Ultraturax

digunakan untuk menghasilkan emulsi primer *water-in-oil*. Emulsi ini kemudian dicampur dengan 100 ml fase encer eksternal yang mengandung 3% poli-(vinil alkohol) Mowiol 40-88 sebagai surfaktan untuk membentuk emulsi *water-in-oil-in-water* yang stabil. Emulsi diaduk selama 6 jam dengan homogenizer eurostar agar terjadi penguapan pelarut. Nanopartikel dikumpulkan dengan sentrifugasi dan dicuci tiga kali dengan air steril, dibekukan dan disimpan pada suhu 4°C.^[8]

Tabel 3. Karakterisasi Nanopartikel (MS) / Nanopartikel.^[8]

Formulasi	Encapsulation rate (µg/mg)	Diameter rata-rata (µm)	Kadar endotoksin (UE/mg)
MS-empty	-	4,78	0,111
MS-rhsp65	1	3,89	0,304
MS-rhsp65+KLK	0,97	7,07	0,300

Dalam penelitian Santos S. A *et al.*,^[8] vaksin DNA hsp65+KLK dirancang memiliki diameter kurang dari 10 µm untuk memungkinkan pengambilan oleh APC. Kombinasi KLK dengan rhsp65 dalam nanopartikel PLGA memberikan ukuran partikel terbesar. Formulasi nanopartikel PLGA juga diuji untuk aktivitas endotoksin menggunakan uji *Limulus Amebocyte Lysate* (LAL). Nanopartikel PLGA disuspensikan kembali dalam *Phosphate Buffer Saline* (PBS) dan suspensi vortex sampai homogenisasi lengkap. Dan hasilnya menunjukkan bahwa konsentrasi endotoksin kurang dari 0,4 EU/mg dalam semua formulasi nanopartikel. Menurut European Pharmacopoeia, tingkat keamanan untuk pemberian endovena adalah 5 EU/kg/jam, setara dengan 0,1 EU per mouse (20 g) per jam. Dengan demikian, hewan yang diimunisasi dengan 5 mg setiap formulasi menerima kurang dari 2 EU endotoksin yang dilepaskan selama degradasi nanopartikel dengan pelepasan protein melalui desorpsi dan difusi. Profil rilis *in vitro* rhsp65 yang dienkapsulasi dalam nanopartikel PLGA dievaluasi selama lebih dari 30 hari. Sebagian besar protein yang terperangkap dilepaskan lebih awal: 20% di hari pertama, sekitar 40% di hari kedua dan sisa protein dilepaskan

secara menurun hingga 30 hari. Oleh karena itu, kadar endotoksin yang dilepaskan selama degradasi nanopartikel berada pada tingkat kisaran yang direkomendasikan untuk semua formulasi yang digunakan untuk imunisasi.^[8]

Pada penelitian Santos S.A *et al.*,^[8] tikus BALB/c dewasa muda menerima injeksi intramuskular tunggal 2,5 mg dari salah satu nanopartikel berbeda yang mengandung rhsp65 saja (MS-hsp65) atau dalam kombinasi dengan KLK (MS-rhsp65 + KLK) pada 50 µL saline di setiap paha depan. Kelompok hewan kontrol tambahan menerima nanopartikel kosong (MS), kemudian tikus diberikan 10⁵ CFU *M. tuberculosis* H37Rv melalui rute intratrakea. Hasil dari analisis statistik yang ditentukan oleh analisis satu arah dari uji varians dan post test Dunnett menunjukkan hasil yang signifikan yaitu $p < 0,05$, yang berarti formulasi vaksin DNA hsp65 + KLK terenkapsulasi PLGA menginduksi respon tipe Th1 dan produksi IL-10 tertinggi di antara vaksin lain yang diuji dan tikus dari kelompok ini menunjukkan penurunan jumlah CFU yang signifikan dan kerusakan parenkim paru minimal setelah diinfeksi *M. tuberculosis*.^[8]

4. KESIMPULAN

Kombinasi vaksin DNA hsp65 dan KLK dapat memicu respons imun spesifik terhadap bakteri MTB. Vaksin DNA hsp65 dapat memicu produksi sitokin, seperti IFN-γ dan IL-2, yang berperan penting dalam aktivasi dan proliferasi sel T CD4+ sebagai respons imun terhadap MTB. Selain itu, aktivitas sel T CD4+ dan CD8+ juga meningkat setelah diberi vaksin DNA hsp65. Peningkatan produksi IFN-γ, IL-2, sel T CD4+ dan CD8+ pada vaksin hsp65 lebih tinggi dibandingkan dengan BCG. Selain berfungsi untuk mencegah penyakit TBC, vaksin hsp65 juga dapat berfungsi sebagai terapi kuratif terhadap penyakit TBC. Terjadi penurunan signifikan kadar bakteri MTB pada tikus yang diinjeksi dengan vaksin hsp65 dibandingkan dengan vaksin BCG.

Untuk memaksimalkan efikasi vaksin DNA hsp65 dibutuhkan tambahan adjuvant. KLK memberikan solusi bagi keterbatasan tersebut.

Histopatologis paru yang diambil dari tikus yang telah divaksin dan telah terinfeksi dengan *M. tuberculosis* menunjukkan bahwa hanya tikus yang mendapat vaksin hsp65 + KLK yang terlindungi dari infeksi *M. tuberculosis*. Kerusakan paru dan area inflamasi paling sedikit juga ditemukan pada kelompok dengan pemberian vaksinasi hsp65 + KLK. Selain itu, formulasi vaksin hsp65 + KLK dapat memicu respon Th1 dan produksi IL-10 tertinggi diantara vaksin lain yang diuji.

Kebutuhan untuk meningkatkan efisiensi vaksin DNA hsp65+KLK dengan cara menurunkan dosisnya menjadi dosis tunggal dilakukan dengan menggunakan nanopartikel *biodegradable Poly (lactic-co-glycolic acid)* (PLGA) sebagai sistem pembawa antigen. PLGA disetujui oleh FDA dan EMA dalam berbagai sistem pengiriman obat pada manusia sehingga dapat digunakan lebih lanjut pada penelitian klinis untuk terapi preventif dan kuratif baru di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. *Infodatin Tuberculosis Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*. 2018
<<https://pusdatin.kemkes.go.id/article/view/18101500001/infodatin-tuberculosis-2018.html>>
2. WHO. *Bending The Curve Ending TBC*. World Health Organization Regional Office for South-east Asia. 2016
<<https://apps.who.int/iris/handle/10665/258693>>
3. Prasad R, Srivastava DK. *Multi drug and extensively drug-resistant TBC (M/XDR-TBC) management: Current issues*. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2013;1(3), 124–8
4. WHO. *Global Tuberculosis Report 2015*. Geneva. 2015
<<https://apps.who.int/iris/handle/10665/191102>>
5. Surbakti, C. A., Novitawati, S., & Billy, M. *Inovasi Vaksin DNA Heat Shock Protein 65 (hsp65) dengan Ubiquitin Terenkapsulasi Nanopartikel PLGA sebagai Terapi Preventif dan Kuratif*

- Tuberkulosis. Cermin Dunia Kedokteran*, 2016; 43(3), 230-34.
6. Riani, R. E. S., & Machmud, P. B. *Kasus Kontrol Hubungan Imunisasi BCG dengan kejadian TBC Paru pada anak tahun 2015-2016*. *Sari Pediatri*, 2018;19(6), 321-27.
 7. Barreto ML, Pereira SM, Pilger D, Cruz AA, Cunha SS, Sant'Anna et al. *Evidence of an effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: second report of the BCG-REVAC cluster-randomised trial*. *Vaccine* 2011; 29, 4875-7.
 8. Santos S.A et al. A subunit vaccine based on biodegradable microspheres carrying rHsp65 protein and KLK protects BALB/c mice against tuberculosis infection. *Human Vaccines*. 2010; 6 (12), 1047-53.
 9. Zufferey C, Germano S, Dutta B, Ritz N, Curtis N. *The contribution of non-conventional T cells and NK cells in the mycobacterial-specific IFN γ response in bacille calmette-guerin (BCG)-immunized infants*. *PLOSOne*. 2013; 8(10).
 10. Changhong S, Hai Z, Limei W, Jiaze A, Li X, Tingfen Z, et al. *Therapeutic efficacy of a tuberculosis DNA vaccine encoding heat shock protein 65 of Mycobacterium tuberculosis and the human interleukin 2 fusion gene*. *Tuberculosis*. 2009; 89(1), 54–61.
 11. Hirota K, Hasegawa T, Nakajima T, Inagawa H, Kohchi C, Soma G-I, et al. *Delivery of rifampicin-PLGA microspheres into alveolar macrophages is promising for treatment of tuberculosis*. *J Controlled Release*. 2010; 142(3), 339–46.
 12. Kalluru R, Fenaroli F, Westmoreland D, Ulanova L, Maleki A, Roos N, et al. *Poly(lactide-co-glycolide)-rifampicin nanoparticles efficiently clear Mycobacterium bovis BCG infection in macrophages and remain membrane-bound in phagolysosomes*. *J Cell Sci*. 2013; 126(14), 3043–54.
 13. Wowk, P. F., Franco, L. H., Fonseca, D. M. D., Paula, M. O., Vianna, É. D. S. O., Wendling, A. P., & Vinhas, S. A. *Mycobacterial Hsp65 antigen upregulates the cellular immune response of healthy individuals compared with tuberculosis patients*. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 2017; 13(5), 1040-50.
 14. Stefanini AC, da Cunha BR, Henrique T, Tajara EH. *Involvement of Kallikrein-Related Peptidases in Normal and Pathologic Processes*. *Dis Markers*. 2015;946572. doi:10.1155/2015/946572
 15. Chikh G, Luu R, Patel S, Davis HL, Weeratna RD. *Effects of KLK Peptide on Adjuvanticity of Different ODN Sequences*. *Vaccines (Basel)*. 2016; 4(2), 14. doi:10.3390/vaccines4020014
 16. H. Hillaireau, P. Couvreur. *Nanocarriers' entry into the cell: relevance to drug delivery*. *Cell. Mol. Life Sci*. 2009; 66, 2873–2896
 17. A. Kumari, S.K. Yadav, S.C. Yadav, *Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems*, *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 2010; 75, 1–18.
 18. Danhier et al. *PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications*. *Journal of Controlled Release*. 2012; 161, 505–522
 19. J.K. Vasir, V. Labhasetwar, *Biodegradable nanoparticles for cytosolic delivery of therapeutics*. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2010; 59, 718–728.
 20. S. Acharya, S.K. Sahoo, *PLGA nanoparticles containing various anticancer agents and tumour delivery by EPR effect*, *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2011; 63, 170–183
 21. C. Clawson, C.T. Huang, D. Futalan, D.M. Seible, R. Saenz, M. Larsson, W. Ma, B. Minev, F. Zhang, M. Ozkan, C. Ozkan, S. Esener, D. Messmer, *Delivery of a peptide via poly(D,L-lactic-co-glycolic) acid nanoparticles enhances its dendritic cell stimulatory capacity*. *Nanomedicine*. 2010; 6, 651–661.
 22. J. Tian, J. Yu, *Poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles as candidate DNA vaccine carrier for oral immunization of Japanese flounder (Paralichthys olivaceus) against lymphocystis disease virus*. *Fish*

- Shellfish Immunol. 2011; 30, 109–117.
23. B. Slutter, S. Bal, C. Keijzer, R. Mallants, N. Hagenaars, I. Que, E. Kaijzel, W. van Eden, P. Augustijns, C. Lowik, J. Bouwstra, F. Broere, W. Jiskoot, *Nasal vaccination with N-trimethyl chitosan and PLGA based nanoparticles: nanoparticle characteristics determine quality and strength of the antibody response in mice against the encapsulated antigen*. Vaccine. 2010; 28, 6282–6291
 24. C. Clawson, C.T. Huang, D. Futalan, D.M. Seible, R. Saenz, M. Larsson, W. Ma, B. Minev, F. Zhang, M. Ozkan, C. Ozkan, S. Esener, D. Messmer, *Delivery of a peptide via poly(D,L-lactic-co-glycolic) acid nanoparticles enhances its dendritic cell stimulatory capacity*. Nanomedicine. 2010; 6, 651–661.
 25. R. Brunner, E. Jensen-Jarolim, I. Pali-Scholl, *The ABC of clinical and experimental adjuvants—a brief overview*. Immunol. Lett. 2010; 128, 29–35.
 26. R. Arens, S.P. Schoenberger, *Plasticity in programming of effector and memory CD8 T-cell formation*. Immunol. Rev. 2010; 235, 190–205.

PENGARUH KAFEIN TERHADAP BERBAGAI PARAMETER AKTIVITAS FISIK DAN METABOLIK PADA POPULASI SEDENTER SEBAGAI UPAYA MENURUNKAN RISIKO PENYAKIT KARDIOVASKULAR: SEBUAH KAJIAN SISTEMATIS

Valerie Josephine Dirjayanto,¹ Michael Sugiyanto,¹ Ignatius Jonathan Fernando¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta

ABSTRAK

Korespondensi:

Valerie Josephine Dirjayanto

Email Korespondensi:

Vjosephine8@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 26 Juli 2021
Selesai revisi: 23 Oktober 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.409

Pendahuluan: Perkembangan penyakit kardiovaskular di Indonesia sekarang ini sudah sangat mengkhawatirkan karena sulitnya mengontrol faktor-faktor risiko metabolik. Sebagai salah satu tata laksana perilaku, aktivitas fisik harus dilakukan dengan adekuat dan efektif, terutama pada populasi sedenter, untuk memperbaiki profil metabolik. Studi terbaru menunjukkan kafein sebagai inhibitor kompetitif adenosin berpotensi meningkatkan performa aktivitas fisik untuk hasil kardiovaskular. Dengan demikian, kajian ini bertujuan menilai pengaruh kafein terhadap berbagai parameter aktivitas fisik dan metabolik pada populasi sedenter.

Metode: Kajian sistematis ini dilakukan melalui *database* PubMed, Cochrane, EBSCOhost, and Scopus, mencari uji klinis yang mengimplementasikan kafein beserta dengan aktivitas fisik pada subjek sedenter serta efektivitasnya dalam prevensi, dan dengan demikian mengkorelasikannya dengan faktor risiko kardiovaskular. Penilaian kualitas studi dilakukan dengan menggunakan *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0).

Pembahasan: Pencarian literatur menghasilkan 5 uji klinis dengan total 90 subjek. Konsumsi kafein sebelum aktivitas fisik terbukti efektif dalam mengontrol berbagai parameter metabolik pada populasi sedenter. Kafein menghasilkan penurunan berat badan yang lebih banyak, konsumsi energi lebih banyak, meningkatkan VO₂maks, dan meningkatkan konsumsi oksigen. Tidak ada efek samping signifikan dari konsumsi kafein.

Simpulan: Kajian sistematis ini menunjukkan efektivitas kafein dalam meningkatkan efisiensi aktivitas fisik sebagai prevensi penyakit kardiovaskular pada subjek sedenter. Penelitian lanjut dengan jumlah sampel lebih besar dibutuhkan untuk memperkuat bukti.

Kata Kunci: aktivitas fisik, kafein, penyakit kardiovaskular, prevensi, sedenter

THE EFFECTS OF CAFFEINE ON PHYSICAL ACTIVITY AND METABOLIC PARAMETERS OF SEDENTARY POPULATION IN RELATION TO CARDIOVASCULAR RISKS: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Background: Current circumstances regarding the development of cardiovascular disease in Indonesia is causing remarkable concerns as its metabolic risk factors become more uncontrollable. As a way to prevent cardiovascular disease, physical activity must be done adequately and efficiently, especially in sedentary individuals, to improve metabolic profile. Recent studies have shown that caffeine, competitive inhibitor for adenosine, has the potency to improve cardiovascular outcomes during physical activity. Thus, this review is aimed to assess the effect of caffeine to various physical activity and metabolic parameters in sedentary individuals.

Methods: A systematic review was conducted through PubMed, Cochrane, EBSCOhost, and Scopus, in search for clinical trials implementing caffeine together with physical activity in sedentary individuals and its efficacy in prevention, thus correlating it with cardiovascular risk factors. Quality assessments of studies selected were performed with Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0).

Discussion: The search yielded 5 clinical trials with a total of 90 subjects. Caffeine in addition to physical activity is proven effective in controlling various metabolic parameters in sedentary subjects. The intervention elicits more efficient weight loss, induces more energy consumption, improvement in VO₂max, and increases oxygen consumption. Caffeine also improves lipid profile as well as blood pressure. No significant adverse effects are reported.

Conclusion: Caffeine showed promising potential in increasing the effectiveness of physical activity in controlling metabolic profile and eventually lowered the risk for cardiovascular diseases in sedentary individuals. Further studies with larger samples are required in order to substantiate the evidence.

Keywords: caffeine, cardiovascular diseases, physical activity, prevention, sedentary

1. PENDAHULUAN

Jauh sebelum pandemi COVID-19, dunia telah lebih dahulu dilanda pandemi sindrom metabolik dan pandemi penyakit kardiovaskular. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar yang diselenggarakan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, prevalensi penyakit kardiovaskular yang terdiagnosis oleh dokter di Indonesia adalah 1,5%.^[1] Selain jumlahnya yang terus meningkat, penyakit kardiovaskular juga merupakan penyebab kematian tertinggi kedua di Indonesia dan pada tahun 2018, beban BPJS Kesehatan dalam menanggung penyakit kardiovaskular mencapai Rp9,3 triliun.^[2] Hal penting lainnya yang perlu diketahui adalah penyakit kardiovaskular didapat sangat erat kaitannya dengan sindrom

metabolik. Berdasarkan konsep “*cardiovascular continuum*” yang dikemukakan oleh Dzau *et al*, kejadian penyakit kardiovaskular selalu bermula dari faktor-faktor risiko metabolik, seperti glukosa darah dan profil lipid, dan tekanan darah yang tidak terkontrol.^[3] Oleh karena itu, pengendalian faktor-faktor risiko metabolik sangat krusial dalam menentukan perjalanan penyakit kardiovaskular, baik dalam pencegahan primer maupun sekunder. Kenyataannya, perkembangan penyakit kardiovaskular di Indonesia sudah sangat mengkhawatirkan, bahkan pada tingkat faktor risiko. Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 juga menyatakan bahwa prevalensi obesitas, obesitas sentral, diabetes mellitus, dan hipertensi yang terdiagnosis

oleh dokter di Indonesia berturut-turut adalah 21,8%, 31%, 8,4%, dan 1,5%.^[1]

Salah satu pilar utama dalam mencapai kontrol metabolik yang baik dan menurunkan risiko penyakit kardiovaskular adalah aktivitas fisik yang rutin. WHO merekomendasikan aktivitas fisik intensitas sedang untuk orang dewasa berusia 18-64 tahun sebanyak 150 menit per minggu atau aktivitas fisik intensitas berat sebanyak minimal 75 menit per minggu.^[4] Namun, pandemi COVID-19 yang melanda dunia saat ini telah mempengaruhi upaya-upaya pengendalian faktor risiko penyakit kardiovaskular, salah satunya aktivitas fisik. Situasi pandemi ini telah mengurangi aktivitas fisik orang-orang di dunia, baik karena larangan untuk beraktivitas di luar rumah maupun karena menurunnya kesehatan mental. Selain itu, larangan untuk beraktivitas di luar rumah juga rawan untuk menjebak orang untuk masuk ke dalam kehidupan sedenter.^[5] Sebuah survei yang dilakukan di beberapa benua di dunia menyatakan bahwa sejak pandemi COVID-19, jumlah aktivitas fisik dalam sehari berkurang sebanyak 33,5% dan waktu sedenter dalam sehari bertambah 28,6%.^[6] Survei lain yang dilakukan pada penderita diabetes mellitus tipe 1 dan 2 menyatakan bahwa 45,7% subjek mengalami penurunan jumlah aktivitas fisik dibandingkan saat sebelum pandemi.^[7] Dari kedua penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa penurunan frekuensi dan durasi aktivitas fisik saat pandemi COVID-19 adalah suatu hal yang tidak terelakkan, bahkan pada populasi dengan komorbiditas sekalipun. Oleh karena itu, selain harus menggalakkan aktivitas fisik dengan durasi dan frekuensi yang cukup, para praktisi kesehatan juga harus memikirkan sebuah cara yang inovatif agar aktivitas fisik yang dilakukan dapat memperbaiki profil metabolik dengan lebih efisien dan pada akhirnya dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskular.

Aktivitas fisik yang efisien akan mengkonsumsi energi yang lebih banyak dalam durasi dan frekuensi yang sama dan pada akhirnya membuat parameter-parameter metabolik dapat lebih terkontrol

dan dapat meningkatkan semangat untuk melakukan aktivitas fisik. Kafein, yang banyak terkandung dalam kopi, teh, minuman berenergi, dan coklat, telah lama dikenal sebagai agen yang meningkatkan kesadaran dan menunda rasa lelah.^[8,9] Kafein merupakan inhibitor kompetitif bagi adenosin dalam berikatan dengan reseptor adenosin A_1 dan A_{2A} sehingga dapat mengurangi efek lelah yang ditimbulkan oleh adenosin.^[10] Sebuah kajian studi menyatakan bahwa kafein dapat mengurangi perasaan lelah secara signifikan pada aktivitas fisik.^[11] Penelitian lainnya juga menyatakan bahwa selain menurunkan perasaan lelah, kafein juga menurunkan persepsi rasa sakit pada otot saat latihan ketahanan (*resistance training*).^[12] Namun, efek kafein terhadap berbagai parameter objektif terkait aktivitas fisik dan parameter metabolik belum banyak diketahui.

Kajian sistematis ini bertujuan untuk menilai efek dari kafein terhadap berbagai parameter metabolik dan juga parameter objektif terkait aktivitas fisik. Apabila terbukti bermanfaat, kafein dapat digunakan untuk meningkatkan performa aktivitas fisik sehingga dapat mengontrol parameter-parameter metabolik dengan lebih efektif dan pada akhirnya dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskular.

2. METODE

2.1 Strategi pencarian literatur

Kajian sistematik ini disusun berdasarkan *PRISMA statement*.^[13] Kami melakukan penelitian menggunakan *database* PubMed, Cochrane, EBSCOhost, dan Scopus dengan kata kunci sebagai berikut: (caffeine OR caffeinated drink OR coffee) AND (physical performance OR physical activity OR exercise) AND (sedentary OR inactive). Detail lebih lanjut terkait strategi pencarian studi dapat dilihat pada **Gambar 1**.

Kriteria inklusi untuk studi-studi yang kami tetapkan adalah sebagai berikut: (1) studi klinis pada manusia berbentuk *randomised trials*, (2) subjek

studi merupakan pasien sedenter atau inaktif, (3) intervensi berupa pemberian kafein dalam bentuk kapsul, minuman berenergi, atau kafein, (4) dilakukan percobaan aktivitas fisik untuk mengukur hasil studi, (5) mempelajari parameter yang penting dalam prevensi penyakit kardiovaskular, dan (6) dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir sebelum 31 Desember 2020. Sementara itu, kriteria eksklusi studi kami tetapkan sebagai berikut: (1) artikel penuh (*full-text*) tidak dapat diakses, dan (2) parameter hasil terkait aktivitas fisik subjektif sehingga tidak dapat dianggap sebagai biomarka. Kami juga mengeksklusi (3) studi-studi yang tidak berbahasa Inggris atau Indonesia.

2.2 Ekstraksi Data dan Penilaian Kualitas Studi

Dari studi yang memenuhi kriteria inklusi serta tidak memiliki kriteria eksklusi, kami mengekstraksi data sebagai berikut: penulis dan tahun publikasi, desain studi, lokasi studi, jumlah partisipan, usia partisipan, intervensi, durasi *follow-up*, parameter terkait aktivitas fisik, metabolik, dan kardiovaskular, hasil studi, serta nilai P. Seluruh studi yang didapatkan dinilai kualitasnya dengan *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0). Penilaian studi dilakukan oleh ketiga *reviewer* dan jika ada perbedaan pendapat, dilakukan diskusi berdasarkan acuan domain-domain RoB 2.0 untuk mencapai konsensus antar ketiga penulis.

Metode memuat bagaimana cara penulis mendapatkan referensi. Tuliskan mesin pencari yang digunakan, kata kunci, cara pemilihan artikel, dan lain-lain. Metode dijelaskan dengan sistematis dan lengkap

3. PEMBAHASAN

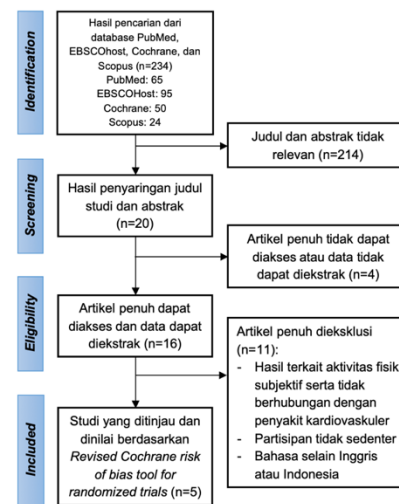
3.1 Hasil seleksi studi

Kajian sistematis ini melibatkan total 5 studi yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi, dengan total subjek sebesar 90 orang. Seluruh studi yang didapatkan berbentuk uji coba acak (*randomised trials*).

Karakteristik tiap studi dan hasil ekstraksi data dapat dilihat pada **Tabel 1**. Sementara itu, dari penilaian kualitas studi, studi-studi yang diinklusi mendapatkan skor bias *low* ataupun *some concerns*, sehingga dapat disimpulkan bahwa studi-studi yang diinklusi dalam kajian sistematis ini berkualitas cukup baik dengan risiko bias yang cukup rendah. Detail penilaian studi dapat dilihat pada **Tabel 2** di bagian **Lampiran**.

3.2 Analisis dan pembahasan

Kafein sudah cukup dikenal oleh masyarakat karena kafein dapat ditemukan



Gambar 1. Strategi Pencarian Literatur

dalam berbagai produk seperti kopi, teh, dan beberapa minuman berenergi. Selain itu, ada juga sediaan kafein dalam bentuk tablet.^[14] Dosis optimal kafein bervariasi setiap masing-masing individu dan dipengaruhi oleh berbagai faktor. Berdasarkan studi Wallman *et al.*, dosis optimum kafein berada pada 6 mg/kg berat badan.^[15] Kafein memiliki efek ergogenik dengan menstimulasi lipolysis dan mengantarkan asam lemak ke jaringan otot untuk memberikan energi.^[16] Mekanisme lain adalah dengan mengamplifikasi jumlah adrenalin seperti epinefrin dan juga kafein dengan mudah menembus sawar darah-otak dan bersifat antagonis non-selektif pada reseptor adenosin terutama pada reseptor A₁ dan

A_{2a}.^[17] Hal ini akan menyebabkan meningkatnya performa aktivitas fisik.¹⁶ Peningkatan performa aktivitas fisik memiliki berbagai manfaat salah satunya adalah menurunnya risiko penyakit kardiovaskular dengan cara menurunkan berat badan dan berbagai parameter sindrom metabolik.^[18]

Dari studi yang ada, kami mengelompokkan parameter studi menjadi dua kelompok yaitu parameter terkait aktivitas fisik dan parameter metabolik dan kardiovaskular.

3.3 Parameter terkait Aktivitas Fisik

Berdasarkan studi Lockwood *et al*, didapatkan laju konsumsi oksigen lebih tinggi pada kelompok intervensi dibandingkan dengan plasebo.^[19] Hasil ini selaras dengan studi oleh Laurence *et al*^[20], Leelarungrayub *et al*^[16], Wallman *et al*^[15], dan Kumar *et al*^[21], dimana laju konsumsi oksigen lebih tinggi pada kelompok intervensi yang diberikan kafein. Selain konsumsi oksigen yang meningkat, pada studi Kumar *et al*, terdapat perbedaan signifikan pada pengeluaran energi dari kelompok intervensi dibandingkan dengan kontrol.²¹ Penemuan ini selaras dengan studi Fernandez *et al*, yang menemukan bahwa konsumsi kafein sebelum aktivitas fisik dapat meningkatkan pengeluaran energi.^[22] Peningkatan pengeluaran energi ini karena adanya peningkatan laju konsumsi oksigen sehingga laju oksidasi karbohidrat lebih tinggi. Studi Leelarungrayub *et al*, juga menemukan adanya peningkatan oksidasi lipid ditandai dengan adanya peningkatan signifikan dari malondialdehid, sebuah penanda biologis untuk oksidasi lemak non-enzimatis.^[16] Studi Lockwood *et al*^[19], Laurence *et al*^[20], dan Wallman *et al*^[15], juga menemukan adanya peningkatan pengeluaran energi pada kelompok intervensi kafein. Peningkatan pengeluaran energi dapat membuat aktivitas fisik menjadi lebih efisien, terutama untuk populasi sedenter. Hal ini dapat terjadi karena kafein dapat meningkatkan respons katekolamin dengan mensekresikan adrenalin pada aktivitas fisik berintensitas tinggi. Sekresi

adrenalin ini juga dapat memicu peningkatan glikolisis sehingga proses pemakaian energi berlangsung lebih cepat.^[17]

3.4 Parameter metabolik dan kardiovaskular

Tidak dapat dipungkiri bahwa sindrom metabolik seperti obesitas, hipertrigliseridemia, intoleransi glukosa, penurunan HDL dan peningkatan LDL dapat menjadi faktor risiko dari berbagai penyakit kardiovaskular. Obesitas yang dapat mempengaruhi perubahan hormone, level adipositokin, dan aktivasi sistem saraf simpatik yang akan berdampak pada sistem kardiovaskular seperti perubahan detak jantung, volume darah, curah jantung dan tekanan darah. Penderita obesitas juga memiliki risiko lebih tinggi terkena aterosklerosis dan penyakit jantung koroner karena adanya akumulasi lemak berlebih akan menyebabkan disfungsi endotel dan pada akhirnya menyebabkan pembentukan plak di pembuluh darah.^[23]

Studi Lockwood *et al*, menunjukkan adanya penurunan berat badan pada kelompok intervensi kafein dibandingkan dengan plasebo (-1.79 vs -0.39).¹⁹ Hal ini sesuai dengan studi Kumar *et al* dimana pengeluaran energi pada kelompok intervensi lebih besar sehingga dapat membakar lebih banyak kalori yang berimplikasi pada penurunan berat badan dan dapat mengurangi risiko penyakit kardiovaskular.^[21] Besar dampak penurunan berat badan terhadap pengurangan risiko penyakit kardiovaskular tersebut dapat dilihat dari studi Wing *et al*, yang menyatakan bahwa penurunan berat badan sebesar 2-5% dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolic, kadar trigliserida dan meningkatkan kadar HDL secara signifikan.^[24]

Berdasarkan hasil studi Lockwood *et al*, terdapat pola yang inkonsisten mengenai profil lipid pada kelompok intervensi dibandingkan dengan plasebo. Lockwood *et al*, menemukan adanya peningkatan tidak signifikan dari kadar trigliserida dan VLDL dan penurunan pada kolesterol total, HDL, dan LDL pada

kelompok intervensi.^[19] Sebaliknya menurut Marangon *et al.* yang melakukan studi lain terkait efek kafein terhadap profil lipid, kafein tidak mempengaruhi profil lipid secara signifikan kecuali ada peningkatan HDL.^[25] Hal ini dapat terjadi karena adanya perbedaan populasi subjek antar studi dan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih banyak. Manfaat langsung dari peningkatan pengeluaran energi dapat dilihat dari studi prospektif oleh Mok *et al.*, yang mendapatkan hasil bahwa setiap peningkatan pengeluaran energi dari aktivitas fisik sebesar 1 kJ per kg per hari, terjadi pengurangan risiko kematian secara keseluruhan (*hazard ratio*: 0,76) dan mortalitas kardiovaskular (*hazard ratio*: 0,71).^[26] Selain itu, pengeluaran energi yang lebih tinggi juga mengarah kepada profil lipid. Efek aktivitas fisik yang telah dibuktikan meningkatkan kerja lipoprotein lipase yang berfungsi untuk hidrolisis diglisrida dan triglisrida ditemukan tergantung kepada derajat energi yang dikeluarkan.^[27] Kemudian, dampak pada perubahan profil lipid tersebut memiliki efek signifikan terhadap pencegahan penyakit kardiovaskuler. Studi Ference *et al.* menemukan bahwa penurunan LDL sebanyak 1 mmol/L saja dapat menurunkan risiko penyakit jantung koroner sebanyak 55%.^[28]

Studi Lockwood *et al.*, juga menemukan adanya penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik saat istirahat pada kelompok intervensi kafein. Menurut Lockwood, hal ini terjadi karena adanya konsumsi kafein kronik sehingga terjadi habituasi dari sensitivitas reseptor adenosin. Konsumsi kafein kronik ini membuat intervensi kafein yang dilakukan Lockwood menjadi tidak berpengaruh.^[19] Namun, mekanisme dari korelasi antara konsumsi kafein dan tekanan darah jangka panjang masih belum diketahui. Studi yang dilakukan Farag *et al.* yang menyatakan bahwa konsumsi kafein dapat menaikkan tekanan darah akut.^[27] Berdasarkan kajian dari Myers *et al.*, mekanisme kafein dalam menaikkan tekanan darah adalah dengan meningkatkan cAMP melalui inhibisi fosfodiesterase dan menstimulasi

pengeluaran kalsium dari retikulum sarkoplasma. Hal ini dapat menaikkan resistensi vaskular yang berakibat pada kenaikan tekanan darah sistolik dan diastolik secara akut.^[18]

Parameter metabolik selanjutnya adalah kadar gula darah. Studi Ekelund *et al.*, menemukan bahwa peningkatan pengeluaran energi aktivitas fisik sebesar 100 Joule per kilogram asam lemak bebas per menit dapat menurunkan glukosa darah 2 jam sebanyak 3.2% pada laki-laki dan 3.1% pada perempuan.^[26] Kumar *et al.*^[21] dan Leelarungrayub *et al.*^[16] menunjukkan adanya kenaikan signifikan pada kadar gula darah pada kelompok intervensi kafein. Studi yang dilakukan Kumar *et al.*, menggunakan intervensi kafein yang dimasukkan kedalam minuman manis sehingga hal tersebut dapat meningkatkan kadar gula darah.^[21] Studi yang dilakukan oleh Leelarungrayub *et al.*, mengukur gula darah sesaat setelah intervensi aktivitas fisik selesai dilakukan.^[16] Hal ini bisa dijelaskan menggunakan studi Nieuwenhoven *et al.*, dimana dari studi tersebut didapatkan bahwa kelompok intervensi kafein ditambah glukosa dapat mengabsorpsi glukosa 23% lebih banyak dibandingkan dengan kelompok glukosa tanpa kafein. Hal ini terjadi karena kafein dapat mempengaruhi transporter glukosa pada usus halus sehingga dapat meningkatkan absorpsi dan konsentrasi glukosa pada plasma darah. Oleh karena itu, konsumsi kafein bersama minuman manis tidak dianjurkan.^[30]

Dampak luas kafein ini juga dapat dijelaskan melalui *gut-brain axis*, seperti yang ditunjukkan studi-studi terbaru yang menemukan efek antioksidan, anti-inflamasi, dan anti-proliferatif kafein terhadap mukosa.^[28] Meskipun temuan saat ini masih belum dapat menjelaskan keseluruhan patofisiologinya, dengan penelitian ke depan hal ini juga merupakan sebuah subjek yang berpotensi dikembangkan pada kafein.

3.5 Keamanan dan Efek Samping

Bila ditinjau dari aspek keamanan, kafein tidak memberikan efek samping yang signifikan pada subjek yang diteliti.

Meskipun dapat menyebabkan iritasi lambung, jika dikonsumsi dalam jumlah yang tidak berlebihan serta menggunakan proses fermentasi tertentu, efek ini dapat dihindari.^[29] Kemudian, berdasarkan laporan dari studi Lockwood *et al.*, dampak merugikan dari kafein yang dirasakan subjek hanyalah kesulitan tidur yang masih bisa diatasi.^[19] Kafein juga sudah dikenal masyarakat dan tersedia dalam berbagai bentuk dan kemasan. Apabila ditinjau dari studi yang ada, kafein terbukti menyebabkan pengeluaran energi yang lebih besar saat aktivitas fisik. Pengeluaran energi lebih ini dapat berimplikasi pada aktivitas fisik yang efisien sehingga populasi sedenter dapat dengan efisien mengontrol parameter metaboliknya sehingga dapat menurunkan risiko dari penyakit kardiovaskular.

3.6 Kelebihan dan Kekurangan Studi

Kelebihan studi ini terletak pada kebaruan intervensi dan sifat aplikatifnya dalam prevensi primer dan sekunder dalam pencegahan penyakit kardiovaskular. Selain mengevaluasi studi yang dilakukan di berbagai negara sehingga meminimalisir bias, hasil kajian yang relevan terhadap risiko kardiovaskular meningkatkan manfaat penemuan terhadap pemahaman maupun kemungkinan aplikasinya pada subjek sedenter.

Kekurangan kajian ini terletak pada masih terbatasnya jumlah studi dan besar sampel yang ditemukan. Dengan demikian, peneliti merekomendasikan lebih banyak studi serupa yang mengevaluasi efektivitas kafein dalam meningkatkan efisiensi aktivitas fisik sebagai prevensi penyakit kardiovaskular pada populasi sedenter. Tiap tabel atau grafik harus diikuti satu paragraph yang mendeskripsikan hasil yang tercantum dalam tabel atau grafik tersebut. Edit bagian ini berulang kali sampai kita benar-benar yakin bahwa pembaca memahami apa yang disampaikan di bagian ini.

Tabel 1. Tabel Karakteristik Studi

Penulis dan tahun publikasi	Desain studi	Lokasi	Jumlah partisipan	Usia (mean/median/range)	Intervensi	Follow up	Parameter	Hasil	Nilai p
Kumar et al; 2019	Double-blind crossover trial	Atlanta, Amerika Serikat	12 mahasiswa sedenter dengan pengeluaran energi rendah ≤ 2.5 MET, 10 laki-laki dan 2 perempuan	26.8 $\pm$ 7.0 tahun	Intervensi: Minuman berkafein 3 mg/kgBB atau Solusi CHO rendah kalori, 2g, 0.4% atau Kafein + CHO vs plasebo pemanis buatan Aktivitas: 4 percobaan aktivitas fisik dengan bersepeda 30 menit 10% dibawah batas laktat (MOD-EX), diikuti dengan 5% diatas batas laktat (TTF)	4 x 40 menit dengan jarak 7 hari	Pengeluaran energi	Intervensi: 319 $\pm$ 64 kcal Kontrol: 312 $\pm$ 65 kcal Perubahan: $\uparrow \sim 2.2\%$	0,03
							Laju pertukaran udara	Intervensi: 0.961 $\pm$ 0.05 Kontrol: 0.955 $\pm$ 0.05	0,19
							Laju oksidasi karbohidrat (g/min)	Intervensi: 2.23 $\pm$ 0.3 Kontrol: 2.13 $\pm$ 0.5	0,006
							Total oksidasi karbohidrat (g)	Intervensi: 66.7 $\pm$ 13.7 Kontrol: 63.9 $\pm$ 12.9	0,006
							Gula darah setelah aktivitas fisik moderat 30 menit (MOD-EX)*	Data pada poin grafik meningkat pada intervensi dibandingkan kontrol*	0,04
							Gula darah setelah aktivitas fisik maksimal (TTF)*	Data pada poin grafik meningkat pada intervensi dibandingkan kontrol*	0,02
Laurence et al, 2012	RCT	Perth, Australia	12 laki-laki dewasa sedenter	25.5 $\pm$ 2.2 tahun	Kafein 6 mg/kgBB kapsul vs placebo Aktivitas: Pemanasan selama 30 menit sepeda statis diikuti 30 menit sepeda statis dengan intensitas konstan	Mulai intervensi 1 jam setelah intervensi, selama 30 menit	VO ₂ (L/min)	Intervensi: 2.39 $\pm$ 0.58 Plasebo: 2.35 $\pm$ 0.50	0,369
							Pengeluaran energi (kJ/min)	Intervensi: 50 $\pm$ 11 Plasebo: 49 $\pm$ 12	0,263
							Laju pertukaran udara	Intervensi: 0.95 $\pm$ 0.04 Plasebo: 0.96 $\pm$ 0.04	0,472
Lockwood et al, 2010	RCT	Oklahoma, USA		Range 18-45 tahun	Minuman berenergi dengan kafein vs	10 minggu	Δ Berat badan	Intervensi: -1.79 $\pm$ 1.05 Plasebo: -0.39 $\pm$ 0.67	>0,05

				40 laki-laki dewasa sedenter	placebo berupa minuman berenergi tanpa kafein, konsumsi setiap hari	Aktivitas: 3x/minggu sepeda statis serta latihan ketahanan 2 hari per minggu dengan 8-12 repetisi per latihan hingga lelah	ΔVO_2	Intervensi: 0.45±0.06 Plasebo: 0.09±0.05	
							Δ pengeluaran energi	Intervensi: 2.06±0.78 Plasebo: 0.34±0.63	
							Δ tekanan darah sistolik	Intervensi: -8.20±4.18 Plasebo: -2.11±2.81	
							Δ tekanan darah diastolik	Intervensi: -8.60±1.61 Plasebo: -5.56±2.26	
							Δ kolesterol total	Intervensi: -19.10±8.87 Plasebo: -10.78±8.73	
							Δ trigliserida	Intervensi: 7.70±20.95 Plasebo: -6.00±9.16	
							Δ HDL	Intervensi: -0.50±1.20 Plasebo: -0.44±1.63	
							Δ VLDL	Intervensi: 1.60±4.16 Plasebo: -1.22±1.79	
							Δ LDL	Intervensi: -20.20±7.86 Plasebo: -9.11±8.00	
Leclarungr ayub et al; 2011	RCT	Thailand	16 Laki-laki sedenter dewasa				Intervensi: 20.5 ± 0.53	Percobaan aktivitas fisik: <i>treadmill</i> submaksimal dengan protokol Bruce termodifikasi	1 jam 30 menit
				Kontrol Baseline: 27.3 ± 1.89 Akhir: 29.68 ± 3.90	0.115				
				Intervensi Baseline: 1.06 ± 0.08 Akhir: 0.99 ± 0.06	0.047				
				Kontrol Baseline: 1.03 ± 0.06 Akhir: 1.09 ± 0.07	0.077				
				Δ Gula darah (mg/dl)	Intervensi Baseline: 84.50 ± 5.83 Akhir: 88.30 ± 4.87	0.033			
					Kontrol	0.225			

								Baseline: 79.33 ± 7.99 Akhir: 76.66 ± 7.33	
							Δ lipid peroksida/MDA (μmol/L)	Intervensi Baseline: 6.87 ± 1.86 Akhir: 11.77 ± 8.45	0.005
								Kontrol Baseline: 5.64 ± 2.04 Akhir: 5.11 ± 1.86	0.074
Wallman et al, 2010	RCT	Perth, Australia	10 wanita sedenter tanpa kebiasaan konsumsi kafein	22±2 tahun	Kapsul kafein 6mg/KgBB vs placebo	Jarak antar percobaan 1 bulan dengan 2 kali percobaan*	Energi (kJ)	Intervensi: 322 Plasebo: 304	0.07
					Aktivitas: bersepeda dengan beban awal 25 W, dinaikkan setiap 3 menit kelipatan 25 W hingga target HR tercapai				
								VO ₂ (mL/KgBB/menit)	Intervensi: 17.78 Plasebo: 15.85

Keterangan:RCT: *Randomized control trial*, MDA, malondialdehyde

*: Data numerik tidak tersedia

**: Terdiri dari dua fase percobaan, namun yang diambil hanya fase pertama saja

5. KESIMPULAN

5.1 Simpulan

Sebagai kesimpulan, kajian sistematis ini menunjukkan efektivitas kafein dalam meningkatkan efisiensi aktivitas fisik sebagai prevensi penyakit kardiovaskular pada subjek sedenter. Terkait aktivitas fisik, intervensi dengan kafein meningkatkan pengeluaran energi, sehingga mempercepat penanggulangan obesitas sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskuler, melakukan penurunan berat badan, meningkatkan $VO_2\text{max}$, sehingga penggunaan oksigen selama aktivitas fisik lebih efisien, menurunkan RPE sehingga subjek dapat berolahraga dengan intensitas yang lebih maksimal, serta meningkatkan kapasitas durasi aktivitas fisik. Kafein juga berpengaruh terhadap biomarker metabolik, misalnya terhadap penurunan kolesterol total dan lipid darah, serta juga pengurangan tekanan darah yang lebih efisien. Keamanan dari kafein juga terjamin pada subjek sedenter yang sehat, meskipun beberapa melaporkan gangguan tidur yang masih dapat ditanggulangi. Dengan demikian, kombinasi kafein dengan aktivitas fisik memberikan solusi preventif yang penting dan dapat diaplikasikan pada subjek sedenter yang sehat. Peningkatan efisiensi prevensi ini diharapkan dapat mengurangi prevalensi dan beban penyakit kardiovaskular secara global.

5.2 Rekomendasi

Kami menyarankan dilakukannya lebih banyak uji klinis acak dengan jumlah sampel yang besar untuk dapat mengonfirmasi hasil penemuan studi. Jika kedepannya bukti sudah cukup kuat, rekomendasi kafein dengan aktivitas fisik dapat dimasukkan ke dalam *guideline* yang sudah ada serta diaplikasikan sehingga diharapkan dapat efektif menurunkan risiko penyakit kardiovaskular.

Kesimpulan harus menjawab tujuan khusus. Bagian ini dituliskan dalam bentuk esai dan tidak mengandung data angka. Terdiri atas maksimal tiga paragraf yang merangkum kasus dengan jelas dan sistematis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kementerian Kesehatan RI. *Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar* [Internet]. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta; 2018. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/info-terkini/hasil-risikesdas-2018.pdf>
2. Kementerian Kesehatan RI. Penyakit Jantung Penyebab Kematian Terbanyak ke-2 di Indonesia [Internet]. Kementerian Kesehatan RI. 2019 [cited 2021 Jan 20]. Available from: <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/rilis-media/20190926/1731807/penyakit-jantung-penyebab-kematian-terbanyak-2-indonesia/>
3. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The Cardiovascular Continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc Med*. 2010 Dec;15(6):461-8. doi: 10.1177/1358863X10382946. Epub 2010 Nov 5. PMID: 21056945.
4. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health, 18-64 years old [Internet]. World Health Organization. 2020. Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/physical-activity-recommendations-18-64years.pdf?ua=1>
5. Karatas S, Yesim T, Beysel S. Impact of lockdown COVID-19 on metabolic control in type 2 diabetes mellitus and healthy people. *Prim Care Diabetes* [Internet]. 2021 Jan; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751991821000036>
6. Ammar A, Brach M, Trabelsi K, Chtourou H, Boukhris O, Masmoudi L, et al. Effects of COVID-19 Home Confinement on Eating Behaviour and Physical Activity: Results of the ECLB-COVID19 International Online

- Survey. *Nutrients* [Internet]. 2020 May 28;12(6):1583. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/6/1583>
7. Ruissen MM, Regeer H, Landstra CP, Schroijen M, Jazet I, Nijhoff MF, *et al.* Increased stress, weight gain and less exercise in relation to glycemic control in people with type 1 and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 2021 Jan 11;9(1):e002035. Available from: <https://drc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjdr-2020-002035>
 8. Júdice PB, Matias CN, Santos DA, Magalhães JP, Hamilton MT, Sardinha LB, *et al.* Caffeine Intake, Short Bouts of Physical Activity, and Energy Expenditure: A Double-Blind Randomized Crossover Trial. Lucia A, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jul 15;8(7):e68936. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0068936>
 9. Schrader P, Panek LM, Temple JL. Acute and chronic caffeine administration increases physical activity in sedentary adults. *Nutr Res* [Internet]. 2013 Jun;33(6):457–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0271531713000766>
 10. Baltazar-Martins JG, Brito de Souza D, Aguilar M, Grgic J, Del Coso J. Infographic. The road to the ergogenic effect of caffeine on exercise performance. *Br J Sports Med* [Internet]. 2020 May;54(10):618–9. Available from: <https://bjsm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjsports-2019-101018>
 11. Grgic J, Mikulic P, Schoenfeld BJ, Bishop DJ, Pedisic Z. The Influence of Caffeine Supplementation on Resistance Exercise: A Review. *Sports Med.* 2019 Jan;49(1):17-30. doi: 10.1007/s40279-018-0997-y. PMID: 30298476.
 12. Duncan MJ, Stanley M, Parkhouse N, Cook K, Smith M. Acute caffeine ingestion enhances strength performance and reduces perceived exertion and muscle pain perception during resistance exercise. *Eur J Sport Sci* [Internet]. 2013 Jul;13(4):392–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17461391.2011.635811>
 13. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, Ioannidis JP, Straus S, Thorlund K, Jansen JP, Mulrow C, Catalá-López F, Gøtzsche PC, Dickersin K, Boutron I, Altman DG, Moher D. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med.* 2015 Jun 2;162(11):777-84. doi: 10.7326/M14-2385. PMID: 26030634.
 14. Wickham KA, Spriet LL. Administration of Caffeine in Alternate Forms. *Sport Med* [Internet]. 2018 Mar 24;48(S1):79–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40279-017-0848-2>
 15. Wallman KE, Goh JW, Guelfi KJ. Effects of caffeine on exercise performance in sedentary females. *J Sports Sci Med* [Internet]. 2010;9(2):183–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24149684>
 16. Leelarungrayub D, Sallepan M, Charoenwattana S. Effects of Acute Caffeinated Coffee Consumption on Energy Utilization Related to Glucose and Lipid Oxidation from Short Submaximal Treadmill Exercise in Sedentary Men. *Nutr Metab Insights* [Internet]. 2011 Jan 24;4:NMI.S8299. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.4137/NMI.S8299>
 17. Jacobson KA, Gao ZG, Matricon P, Eddy MT, Carlsson J. Adenosine

- A_{2A} receptor antagonists: from caffeine to selective non-xanthines. *Br J Pharmacol*. 2020 May 18. doi: 10.1111/bph.15103. Epub ahead of print. PMID: 32424811.
18. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Campbell WW, Jakicic JM, Troiano RP, Sprock K, Torres A, Piercy KL; 2018 PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE*. Physical Activity, All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2019 Jun;51(6):1270-1281. doi: 10.1249/MSS.0000000000001939. PMID: 31095084; PMCID: PMC6527136.
 19. Lockwood CM, Moon JR, Smith AE, Tobkin SE, Kendall KL, Graef JL, et al. Low-Calorie Energy Drink Improves Physiological Response to Exercise in Previously Sedentary Men: A Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study. *J Strength Cond Res [Internet]*. 2010 Aug;24(8):2227-38. Available from: <http://journals.lww.com/00124278-201008000-00035>
 20. Laurence G, Wallman K, Guelfi K. Effects of caffeine on time trial performance in sedentary men. *J Sports Sci [Internet]*. 2012 Aug;30(12):1235-40. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02640414.2012.693620>
 21. Kumar N, Warren GL, Snow TK, Millard-Stafford M. Caffeine Ingestion With or Without Low-Dose Carbohydrate Improves Exercise Tolerance in Sedentary Adults. *Front Nutr [Internet]*. 2019 Feb 12;6. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnut.2019.00009/full>
 22. Fernández-Elías VE, Del Coso J, Hamouti N, Ortega JF, Muñoz G, Muñoz-Guerr J, et al. Ingestion of a Moderately High Caffeine Dose Before Exercise Increases Postexercise Energy Expenditure. *Int J Sport Nutr Exerc Metab [Internet]*. 2015 Feb;25(1):46-53. Available from: <https://journals.humankinetics.com/view/journals/ijsnem/25/1/article-p46.xml>
 23. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl Res [Internet]*. 2017 May;183:57-70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931524416303097>
 24. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al. Benefits of Modest Weight Loss in Improving Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care [Internet]*. 2011 Jul 1;34(7):1481-6. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc10-2415>
 25. Marangon AFC, Helou T, Gonzalez DV. Effect of caffeine on lipid profile in cycling practitioners. *J Int Soc Sports Nutr [Internet]*. 2012 Nov 19;9(S1):P20. Available from: <https://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/1550-2783-9-S1-P20>
 26. Mok A, Khaw KT, Luben R, Wareham N, Brage S. Physical activity trajectories and mortality: population based cohort study. *BMJ*. 2019 Jun 26;365:l2323. doi: 10.1136/bmj.l2323. PMID: 31243014; PMCID: PMC6592407.
 27. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med*. 2014 Feb;44(2):211-21. doi: 10.1007/s40279-013-0110-5. PMID: 24174305; PMCID: PMC3906547. Available from:

- <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.81.5.1721>
28. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA Sr, Flack JM. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 25;60(25):2631-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.017. Epub 2012 Oct 17. PMID: 23083789.
 29. Farag NH, Whitsett TL, McKey BS, Wilson MF, Vincent AS, Everson-Rose SA, *et al*. Caffeine and Blood Pressure Response: Sex, Age, and Hormonal Status. *J Women's Heal* [Internet]. 2010 Jun;19(6):1171–6. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2009.1664>
 30. Shearer J. Methodological and metabolic considerations in the study of caffeine-containing energy drinks. *Nutr Rev*. 2014 Oct;72 Suppl 1:137-45. doi: 10.1111/nure.12131. PMID: 25293552.

POTENSI KOMBINASI NANOPARTIKEL FULLERENOL DAN INHIBITOR UREASE DALAM TATALAKSANA INFEKSI *HELICOBACTER PYLORI*: SEBUAH KAJIAN LITERATUR

Nathaniel Gilbert Dyson,¹ Aldithya Fakhri²

¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Depok

ABSTRAK

Korespondensi:

Nathaniel Gilbert Dyson

Email Korespondensi:

nathanielgilbert88@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 07 Agustus 2021
Selesai revisi: 01 November 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.441

Pendahuluan: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) menginfeksi lebih dari 50% populasi manusia di dunia. Hingga saat ini, tatalaksana farmakologis untuk infeksi *H. pylori* masih memiliki banyak tantangan, terutama resistansi antibiotik dan efek samping penggunaan PPI. Berbagai studi terbaru mengungkapkan bahwa nanopartikel fulleranol yang dimodifikasi dan dikombinasikan dengan inhibitor urease memiliki kemampuan untuk mengeradikasi *H. pylori*.

Metode: Pencarian literatur dilakukan pada tiga *database*, yaitu PubMed, Scopus, dan Google Scholar, dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan sebelumnya. Hasil pencarian dengan metode tersebut didapatkan 5 studi yang terpilih yang digunakan dalam kajian literatur ini.

Pembahasan: Nanopartikel fulleranol dapat mengalami proses *pinacol rearrangement* dan memiliki gugus fungsional karboksil atau karbonil yang dapat berperan menyerupai aktivitas enzim peroksidase untuk menghancurkan polisakarida pada dinding sel *H. pylori*. Biotoksitas dari nanopartikel fulleranol termodifikasi pada uji toksisitas dengan *Drosophila melanogaster* menunjukkan tidak adanya efek samping yang berarti. Inhibitor urease, seperti katekol dan p-benzonequinol, dapat menurunkan sintesis ammonia sehingga menurunkan pH lumen lambung. Kondisi ini akan menghambat pertumbuhan *H. pylori* dan meningkatkan kerja nanopartikel fulleranol termodifikasi. Biotoksitas dari inhibitor urease juga sangat rendah dibuktikan dengan terjadinya perubahan morfologis sel glioblastoma (GL-15) manusia secara *in vitro* konsentrasi di atas 200 μ M.

Simpulan: Nanopartikel fulleranol memiliki sifat seperti enzim peroksidase yang dapat menghancurkan dinding sel *H. pylori*. Sedangkan inhibitor urease mampu menurunkan sintesis ammonia sehingga menurunkan pH dan mencegah infeksi. Kombinasi antara nanopartikel fulleranol dan inhibitor urease sangat potensial sebagai alternatif tatalaksana infeksi *H. pylori*.

Kata Kunci: *H. pylori*, Inhibitor urease, Nanopartikel fulleranol

THE POTENCY OF FULLERENOL NANOPARTICLES AND UREASE INHIBITORS AS TREATMENT OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Background: Over 50% of global population have been infected by *H. pylori*. However, current pharmacological management of *H. pylori* infection still possess many challenges, especially antibiotic resistance and side effects of PPI drugs usage. Recent studies have found that fullereneol nanoparticles and urease inhibitors are potential to eradicate *H. pylori* infection.

Methods: Literature search is done from three international databases, namely PubMed, Scopus, and Google Scholar, independently with previously stated inclusion and exclusion criteria. The final search results in 5 eligible studies which will further be discussed.

Discussion: Fullereneol nanoparticles can undergo a pinacol rearrangement and have carboxyl or carbonyl functional group that can act similarly like peroxidase enzyme activity to destroy polysaccharides in the cell wall of *H. pylori*. Biototoxicity of the fullereneol nanoparticles in the toxicity test with the *Drosophila melanogaster* showed no significant side effects. On the other hand, urease inhibitors such as catechol and *p*-benzonequinol, can decrease ammonia synthesis and lower the pH in the gastric lumen. This condition inhibit growth of *H. pylori* and increase the work of fullereneol nanoparticles. Biototoxicity of urease inhibitors are also very low, proved by the morphological changes of human glioblastoma cells (GL-15) in vitro at concentrations above 200 M.

Conclusion: Fullereneol nanoparticles act similarly like proxidase enzyme to destroy the cell wall of *H. pylori*. On the other hand, urease inhibitors decrease ammonia synthesis and lower gastric lumen pH to prevent infection. Combination of fullereneol nanoparticles and urease enzyme inhibitors are highly potential as pharmacological treatment of *H. pylori*.

Keywords: Fullereneol nanoparticles, *H. pylori*, Urease inhibitors

1. PENDAHULUAN

Helicobacter pylori (*H.pylori*) merupakan bakteri gram negatif berbentuk batang spiral yang dapat ditemukan pada lambung manusia. Infeksi *H. pylori* dapat menyebabkan berbagai penyakit gastrointestinal, seperti gastritis kronis, penyakit tukak peptik, kanker laring, kanker lambung dan *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT) *lymphoma*. Selain itu, dalam beberapa studi lainnya, ditemukan pula bahwa infeksi *H. pylori* berhubungan dengan kondisi defisiensi vitamin B12, defisiensi zat besi, dan idiopathic thrombocytopenia.^[1,2]

Infeksi *H. pylori* merupakan salah satu isu kesehatan yang sangat urgen mengingat lebih dari 50% populasi manusia di dunia saat ini telah terinfeksi. Berdasarkan studi Syam et al (2015), prevalensi infeksi *H. pylori* di Indonesia

mencapai angka rata-rata 22,1%. Namun, angka ini sangat bervariasi pada etnis dan lokasi tinggal yang berbeda, dimana etnis Batak memiliki prevalensi tertinggi sebesar 40%.^[3,4]

Sifat patogenisitas yang dimiliki *H. pylori* terkait dengan kemampuannya untuk bertahan hidup di lingkungan yang sangat asam, seperti di lambung. *H. pylori* memiliki beberapa faktor virulensi, seperti membran vesikel, VacA dan CagA yang bersifat sangat toksik dan dapat memicu berbagai penyakit, termasuk kanker.^[5,6]

Hingga saat ini, tatalaksana farmakologis lini pertama yang diberikan kepada pasien terinfeksi *H. pylori* berupa *triple therapy*, yaitu kombinasi antibiotik, seperti tetrasiklin dan metronidazole dengan *proton pump inhibitor* (PPI). Dalam beberapa kasus dimana lini pertama pengobatan

mengalami kegagalan, penambahan bismuth diusulkan sebagai terapi lini kedua atau *quadruple therapy*.^[7]

Namun, penggunaan antibiotik dalam upaya eradikasi *H. pylori* memiliki banyak tantangan dalam penerapannya. Salah satu hal utama yang menjadi perhatian adalah timbulnya resistansi antibiotik. Kasus yang paling banyak dilaporkan adalah resistansi terhadap metronidazole dengan jumlah kasus lebih dari 70% pada beberapa negara, seperti China dan Iran.^[8,9] Beberapa negara lain juga mengalami kenaikan tingkat resistansi terhadap metronidazole, seperti Polandia yang mengalami kenaikan jumlah kasus dari 36% menjadi 83%.^[10] Resistansi metronidazol diketahui diperantarai oleh beberapa mekanisme, salah satunya adalah pengurangan penyerapan antibiotik dan peningkatan pengeluaran antibiotik melalui dinding sel bakteri.^[11] Tidak hanya itu, clarithromycin sebagai bagian dari lini pertama *triple therapy*, juga telah dilaporkan mengalami banyak kasus resistansi. Meskipun jumlah kasus ini tidak setinggi pada kasus resistansi metronidazole, namun kasus ini marak ditemui di sebagian besar negara, seperti Spanyol, Italia, Iran, dan Amerika Serikat.^[12] Beberapa negara lain, seperti Iran, Polandia, Maroko, dan Jerman juga memiliki nilai resistansi di atas 20%.^[13] Sedangkan jumlah kasus resistansi clarithromycin di Indonesia dilaporkan sebesar 9%.^[14] Resistansi terhadap clarithromycin diperantarai oleh adanya beberapa mutasi titik dalam domain gen V asam ribonukleat ribosom (23R) 23S sehingga dapat menurunkan afinitas ribosom untuk clarithromycin. Di sisi lain, antibiotik lainnya seperti tetrasiklin atau amoksisilin juga dilaporkan mengalami resistansi meskipun dalam jumlah kasus yang lebih rendah.^[15]

Hal lain yang harus diperhatikan juga adalah penggunaan *proton pump inhibitor* (PPI) sebagai pendamping antibiotik. Penggunaan PPI dalam jangka panjang pasca pengobatan infeksi *H. pylori*.^[16] Sebuah penelitian lain juga melaporkan bahwa terdapat peningkatan risiko kanker lambung pada pasien yang diberikan PPI dalam jangka waktu yang lama.^[17] Pada awalnya, diketahui bahwa obat PPI dapat

menginduksi hiperplasia sel *enterochromaffin-like* (ECL). Selain itu, pada sebagian pasien ditemukan adanya peningkatan gastrin meski tidak signifikan. Sebuah studi lain dari Finlandia menemukan bahwa pasien dengan jumlah gastrin yang tinggi dalam beberapa tahun kedepan memiliki peningkatan risiko kanker lambung.^[18] Dapat ditarik suatu kesimpulan bahwa efek karsinogenik pada pengobatan PPI disebabkan oleh peningkatan jumlah gastrin di lambung, dan hal ini tentunya merupakan masalah yang sangat serius dan membutuhkan kajian lebih lanjut.

Efek samping tatalaksana farmakologis yang sangat merugikan tersebut membuat penulis tertarik menelusuri lebih lanjut mengenai alternatif lain tatalaksana farmakologis untuk infeksi *H. pylori*. Salah satu teknologi baru dalam dunia kedokteran yang berkembang sangat pesat akhir-akhir ini adalah nanopartikel. Dalam beberapa studi terkini, dijelaskan bahwa nanopartikel sangat potensial sebagai alternatif pengobatan dengan antibiotik, termasuk untuk eradikasi bakteri. Selain itu, penggunaan nanopartikel memiliki banyak kelebihan dalam hal spesifisitas dan efektivitas yang jauh mengungguli tatalaksana konvensional.^[19]

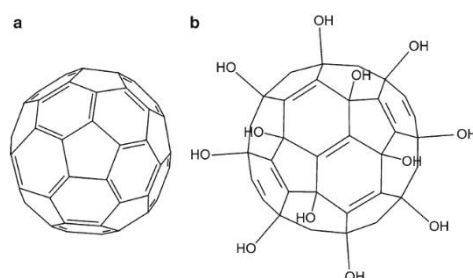
2. METODE

Kajian literatur ini disusun dengan menggunakan metode sebagai berikut oleh tim penelusuran literatur pada berbagai pusat data daring, yaitu PubMed, Scopus, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan adalah *H. pylori*, *fullerenol nanoparticles*, dan *urease inhibitors*. Kriteria inklusi yang digunakan dalam pencarian literatur ini yaitu literatur diterbitkan dalam kurun waktu 10 tahun terakhir, menguji efektivitas nanopartikel Fullerenol dan inhibitor urease terhadap eradikasi infeksi *H. pylori*, serta merupakan studi *in vivo* atau *in vitro*. Sedangkan kriteria eksklusi yang digunakan adalah studi yang tidak tersedia dalam bentuk akses penuh dan studi dalam bahasa selain Inggris dan Indonesia. Dari hasil pencarian literatur dengan metode tersebut,

3. PEMBAHASAN

3.1 Karakteristik Fisik dan Kimiawi Nanopartikel Fullerenol

Fullerena adalah kelompok molekul berukuran besar yang tersusun seluruhnya atas atom karbon hingga membentuk berbagai struktur, seperti bola (C60), elips (C70), atau silinder. Fullerena C60 memiliki struktur yang sangat khas, menyerupai bola sepak, sehingga sering disebut juga "buckyball". Fullerenol [C60(OH)_x] merupakan turunan polihidroksil dari Fullerena C60. Fullerenol memiliki diameter sekitar 1 nm dengan gugus hidroksil yang simetris pada setiap sisinya. Secara makroskopis, fullerenol tampak seperti zat amorf berwarna cokelat yang mudah larut dalam air maupun dimetil sulfoksida.^[21]



Gambar 1. Struktur (a) Fullerena C60 dan (b) Fullerenol C60(OH)₂₄^[21]

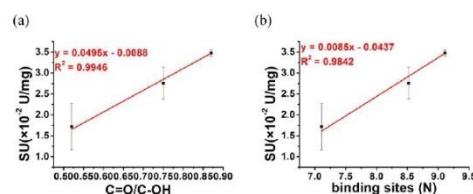
3.2 Mekanisme Kerja Nanopartikel Fullerenol

Dalam penelitian terbaru oleh Zhang *et al* (2020), Fullerenol yang dimodifikasi terbukti sangat potensial sebagai pengganti terapi lini pertama eradikasi *H. pylori* yang selama ini digunakan dalam dunia kedokteran. *Fullerenol nanoparticles* (FNPs) modifikasi tersebut memiliki sifat baru, yaitu dapat mengalami proses *pinacol rearrangement* yang mengubah gugus hidroksil vicinal menjadi gugus karbonil pada pH rendah/ asam. Hal tersebut ditunjukkan oleh adanya peningkatan rasio gugus C=O/C-O pada molekul FNPs. Perubahan bentuk molekul yang hanya terjadi pada lingkungan pH rendah ini menjadi keuntungan dalam segi spesifisitas dan efektivitas untuk eradikasi *H. pylori* pada lambung.^[20]

Menurut beberapa studi, ditemukan bahwa nanopartikel yang mengandung gugus fungsional karboksil

atau karbonil dapat berperan menyerupai aktivitas enzim peroksidase.^[22] Aktivitas peroksidase yang ditunjukkan oleh FNPs tersebut menunjukkan aktivitas eradikasi yang sangat baik terhadap *H. pylori*. Hal ini dilakukan FNPs dengan cara menghancurkan polisakarida pada dinding sel yang menyebabkan kehancuran dan kematian bakteri.^[20]

Selain itu, dalam studi lainnya oleh Wu *et al* (2010), ditemukan hubungan yang signifikan antara jumlah gugus karboksil molekul Fullerenol dengan kekuatan interaksi dengan protein. Hubungan ini ditunjukkan dalam hal semakin berkurangnya jumlah gugus karboksil pada molekul Fullerenol, maka kekuatan ikatan dengan protein akan semakin besar.^[23] Dalam hal ini, penurunan jumlah gugus karboksil yang diikuti peningkatan jumlah gugus karbonil pada FNPs ditemukan berhubungan dengan peningkatan kekuatan ikatan molekul FNPs dan enzim peroksidase dengan cara meningkatkan jumlah situs pengikatan aktif antara kedua molekul. Selain itu, peningkatan jumlah situs pengikatan yang aktif terbukti berhubungan dengan meningkatnya aktivitas peroksidase FNPs terhadap *H. pylori*.^[20] Dengan demikian, melalui modifikasi rasio C=O/C-O pada molekul FNPs, dapat dirancang sebuah sistem switch yang sangat spesifik dan efektif untuk mengaktifkan molekul FNPs hanya pada pH rendah.



Gambar 2. Hubungan rasio C=O/C-OH dengan special activity (unit aktivitas per milligram FNP) (a). Hubungan jumlah situs ikatan dengan special activity (b)^[20]

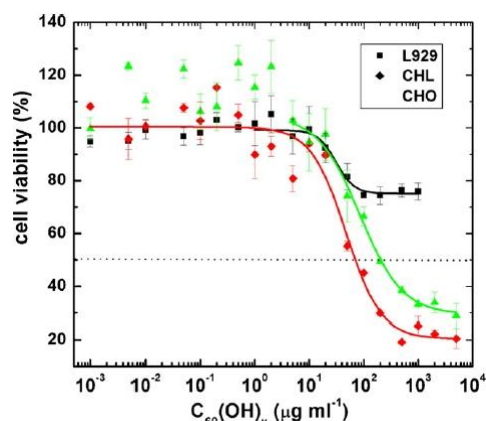
3.3 Metode Sintesis Nanopartikel Fullerenol

Fullerenol nanoparticles (FNPs) disintesis dari larutan Fullerena dan melibatkan beberapa tahapan. Pertama, Fullerena C60 ditambahkan ke dalam

larutan toluena (1,5 mg/mL). Setelah itu, larutan TBAH 40% dan NaOH ditambahkan ke dalam larutan Fullerena C60 dan toluena. Selanjutnya, dilakukan evaporasi vakum untuk mengeliminasi sisa komponen organik. Proses berikutnya adalah pencucian dengan MeOH sehingga didapatkan residu TBAH dan NaOH yang sekecil mungkin. Tahapan terakhir adalah purifikasi dengan menggunakan kromatografi. Produk FNP pun akan didapatkan setelah proses pengeringan beku (*freeze-drying*) dengan menggunakan *lyophilizer*.^[20,24]

3.4 Aspek Keamanan Nanopartikel Fullerenol

Terkait aspek keamanan atau *biosafety*, *Fullerenol nanoparticles* (FNPs) memiliki efek toksisitas yang jauh lebih rendah dibandingkan Fullerena C60.^[19] Dalam percobaan oleh Bolshakova *et al* (2019), uji toksisitas fullerenol C60(OH)₃₀ pada lalat *Drosophila melanogaster* menunjukkan tidak adanya efek samping yang berarti, selain sedikit gangguan kemampuan adhesi sel pada pemberian dosis yang sangat tinggi.^[25] Namun demikian, dalam beberapa studi lainnya, didapatkan bahwa sitotoksitas fullerenol C60(OH)_x bervariasi tergantung pada tipe sel atau *cell lines*. Su *et al* (2010) melakukan uji agregasi, serapan sel, dan uji toksisitas C60(OH)_x pada tiga tipe sel berbeda (L929, CHL dan CHO) dan ditemukan nilai LC-50 yang berbeda-beda dengan urutan CHL>CHO>L929. Pada sel L929, nilai LC50 sangat besar (>1000 µg/mL) sehingga dapat disimpulkan bahwa efek toksisitas sel tipe L929 sangat kecil dan dapat diabaikan. Menurut Su *et al* (2010), mekanisme toksisitas yang terjadi adalah melalui penghambatan siklus sel, khususnya pada fase G1.^[26]



Gambar 3. Sitotoksitas C60(OH)_x (x=22,24) dalam konsentrasi yang berbeda-beda pada tiga tipe sel (L929, CHL, CHO) selama 48 jam. Viabilitas sel kontrol dianggap 100%^[26]

3.5 Mekanisme Kerja Inhibitor Urease

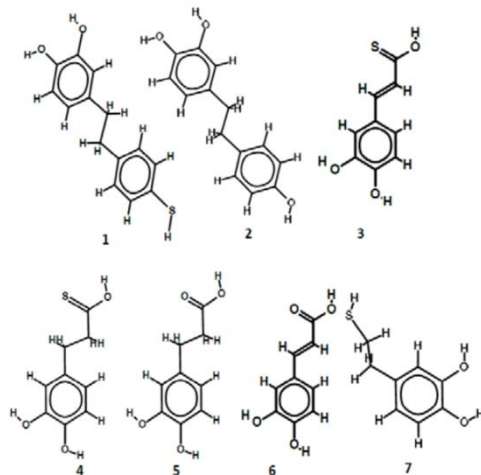
Menurut studi yang telah dilakukan, urease berperan penting dalam patogenesis infeksi *H. pylori*. Urease dapat menghidrolisis urea menjadi amonia sehingga menaikkan pH mukosa lambung dan memungkinkan kelangsungan hidup *H. pylori*. Amonia yang dihasilkan juga dapat menghasilkan efek sitotoksik terhadap sel epitel lambung. Selain itu, urease juga dapat memicu respons imun selama infeksi akut.^[27] Oleh karena itu, penggunaan penghambat/inhibitor urease sangat diperlukan dalam upaya eradikasi *H. pylori* untuk meningkatkan efektivitasnya.

Saat ini, sudah banyak penelitian yang mengungkapkan beberapa set dan ragam inhibitor urease. Namun, hal ini harus tetap ditelaah mengingat terdapat banyak inhibitor yang tidak dapat digunakan berkaitan dengan bioavailabilitas dan toksisitasnya pada uji klinis.^[28] Hingga saat ini, senyawa polifenolik adalah inhibitor urease yang paling menjanjikan dengan derivat, yaitu katekol dan p-benzenequinol.^[29] Mekanisme kerja dari katekol dan p-benzoquinon dapat diamati melalui pengamatan struktur kristalografi. Penelitian dilakukan dengan menggunakan *Sporosarcina pasteurii* urease (SPU) dan diamati bahwa kedua senyawa ini dapat terikat secara kovalen dengan residu Cys332 dan membentuk

jembatan sistein. Ikatan ini mencegah gerakan penutupan flap dan pembukaan sisi katalitik dari urease, sehingga menghambat fungsi enzim ini.

3.6 Aspek Keamanan Inhibitor Urease

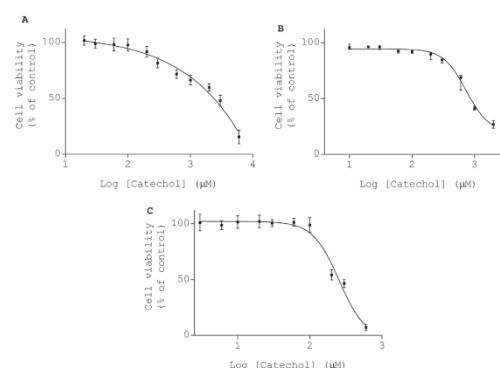
Sintesis inhibitor urease yang paling baik adalah menggunakan katekol sebagai struktur dasar dengan penambahan gugus alkil, seperti karboksilat, tiokarboksilat, sulfanyl, atau fenol pada posisi 4 dalam cincin katekol.^[29] Terdapat tujuh kemungkinan model yang dapat dibentuk menggunakan modul "Build" pada software HyperChem 8.0 Pro. Model nomor 2 diambil dari salah satu yang terbaik untuk inhibitor urease berbasis katekol dengan IC₅₀ sebesar 1,5 μ M. Dengan menggunakan prinsip desain ini, penambahan gugus alkil pada posisi 4 dari cincin catechol adalah desain inhibitor urease yang paling sukses pada level teoretis.^[29]



Gambar 4. Struktur model inhibitor urease dengan bahan dasar catechol^[29]

Katekol sebagai turunan dari benzena memiliki beberapa efek samping pada manusia. Efek samping benzena yang paling terkenal adalah toksisitas hematopoietik. Paparan benzena pada tubuh manusia berkontribusi dalam proses leukemogenik melalui mekanisme multimodal dan berhubungan dengan leukemia pada masa kanak-kanak.^[30] Ada juga sedikit informasi mengenai efek benzena pada sistem saraf pusat (SSP). Suatu penelitian menguji efek

toksitas dari katekol terhadap sel glioblastoma (GL-15) manusia. Katekol menginduksi efek sitotoksik yang tergantung pada waktu dan konsentrasinya. Perubahan morfologis yang diamati, seperti retraksi sitoplasma dan kondensasi kromatin nampak pada sel yang terpapar katekol dengan konsentrasi 200 μ M selama 48 jam. Paparan katekol dengan konsentrasi 600 μ M selama 48 jam menyebabkan 78,0% sel dengan kondensasi nukleus terkondensasi dan kerusakan DNA. Paparan katekol dengan konsentrasi yang lebih besar dari 100 μ M selama 48 jam menunjukkan adanya peningkatan kadar Bax dan penurunan kadar Bcl-2.^[31] Melalui informasi tersebut, dapat disimpulkan bahwa katekol dapat menginduksi kematian sel terutama oleh mekanisme apoptosis.



Gambar 5. Sitotoksitas katekol terhadap sel GL-15. Sel dikultur dalam medium pertumbuhan dengan atau tanpa katekol untuk periode waktu yang berbeda (A) Sel GL-15 dengan pemberian katekol selama 24 jam. (B) Sel GL-15 dengan pemberian katekol selama 48 jam. (C) Sel GL-15 dengan pemberian katekol 72 jam.^[31]

4. KESIMPULAN

Gugus karbonil pada FNP yang telah dimodifikasi dapat meningkatkan aktivitas mirip enzim peroksidase yang dapat menghancurkan dinding sel bakteri dan mengakibatkan kematian sel. Selain usaha dalam mengeradikasi *H. pylori*, terapi ini juga dapat dikombinasi dengan beberapa inhibitor urease, seperti katekol dan p-benzoquinone. Kombinasi FNP dan inhibitor enzim urease merupakan tatalakasana yang potensial karena

efektivitasnya untuk *mengeradikasi H. pylori* tanpa menunjukkan adanya resistensi.

Di sisi lain, struktur modifikasi *fullerenol nanoparticles* (FNP) belum menunjukkan hasil yang optimal pada penelitian sebelumnya. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan modifikasi struktur yang paling optimal sehingga tingkat keberhasilan eradikasi *H. pylori* semakin tinggi. Selain itu, kajian literatur ini juga merekomendasikan penelitian lebih lanjut mengenai aspek keamanan/*biosafety* struktur modifikasi FNPs dan inhibitor urease pada sel epitel lambung manusia terkait jumlah penelitian yang masih sangat terbatas saat ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Uwan WB, Syam AF, Lesmana CRA, Rumende CM. Perbedaan Prevalensi Infeksi *Helicobacter pylori* antara Etnis Tionghoa dan Dayak dengan Sindrom Dispepsia. *J Penyakit Dalam Indones*. 2017.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*. 2017.
3. Syam AF, Miftahussurur M, Makmun D, Nusi IA, Zain LH, Zulkhairi, et al. Risk factors and prevalence of *Helicobacter pylori* in five largest islands of Indonesia: A preliminary study. *PLoS One*. 2015.
4. Delahay RM, Ruge M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. 2012.
5. Backert S, Neddermann M, Maubach G, Naumann M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2016.
6. Matos JI, De Sousa HAC, Marcos-Pinto R, Dinis-Ribeiro M. *Helicobacter pylori* CagA and VacA genotypes and gastric phenotype: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013.
7. Argueta EA, Moss SF. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2019.
8. Ji Z, Han F, Meng F, Tu M, Yang N, Zhang J. The Association of Age and Antibiotic Resistance of *Helicobacter Pylori*. *Medicine* (Baltimore). 2016.
9. Li L, Ke Y, Yu C, Li G, Yang N, Zhang J, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Chinese children: A multicenter retrospective study over 7 years. *Helicobacter*. 2017.
10. Karpiński TM, Andrzejewska E, Eder P, Linke K, Szkaradkiewicz A. Evaluation of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in the last 15 years in west Poland. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2015.
11. Hanafi A, Lee WC, Loke MF, Teh X, Shaari A, Dinarvand M, et al. Molecular and proteomic analysis of levofloxacin and metronidazole resistant *Helicobacter pylori*. *Front Microbiol*. 2016.
12. Di Giulio M, Di Campi E, Di Bartolomeo S, Cataldi V, Marzio L, Grossi L, et al. In vitro antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* to nine antibiotics currently used in Central Italy. *Scand J Gastroenterol*. 2016.
13. Goudarzi M, Heidary M, Azad M, Fazeli M, Goudarzi H. Evaluation of antimicrobial susceptibility and integron carriage in *Helicobacter pylori* isolates from patients. *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench*. 2016.
14. Miftahussurur M, Syam AF, Nusi IA, Makmun D, Waskito LA, Zein LH, et al. Surveillance of *Helicobacter pylori* antibiotic susceptibility in Indonesia: Different resistance types among regions and with novel genetic mutations. *PLoS One*. 2016.
15. Chen D, Cunningham SA, Cole NC, Kohner PC, Mandrekar JN, Patel R. Phenotypic and molecular antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017.
16. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: A population-based study. *Gut*. 2018.

17. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: A nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2017.
18. Murphy G, Abnet CC, Choo-Wosoba H, Vogtmann E, Weinstein SJ, Taylor PR, et al. Serum gastrin and cholecystokinin are associated with subsequent development of gastric cancer in a prospective cohort of Finnish smokers. *Int J Epidemiol*. 2017.
19. Safarov T, Kiran B, Bagirova M, Allahverdiyev AM, Abamor ES. An overview of nanotechnology-based treatment approaches against *Helicobacter Pylori*. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2019.
20. Zhang J, Chen Z, Kong J, Liang Y, Chen K, Chang Y, et al. Fullerenol Nanoparticles Eradicate *Helicobacter pylori* via pH-Responsive Peroxidase Activity. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020.
21. Injac R, Prijatelj M, Strukelj B. Fullerenol nanoparticles: Toxicity and antioxidant activity. *Methods in Molecular Biology*. 2013.
22. Sun H, Zhao A, Gao N, Li K, Ren J, Qu X. Deciphering a Nanocarbon-Based Artificial Peroxidase: Chemical Identification of the Catalytically Active and Substrate-Binding Sites on Graphene Quantum Dots. *Angew Chemie - Int Ed*. 2015.
23. Wu X, Yang ST, Wang H, Wang L, Hu W, Cao A, et al. Influences of the size and hydroxyl number of fullerenes/fullerenols on their interactions with proteins. *J Nanosci Nanotechnol*. 2010.
24. Semenov KN, Charykov NA, Keskinov VN. Fullerenol synthesis and identification. properties of the fullerenol water solutions. *J Chem Eng Data*. 2011.
25. Bolshakova O, Borisenkova A, Suyasova M, Sedov V, Slobodina A, Timoshenko S, et al. In vitro and in vivo study of the toxicity of fullerenols C60, C70 and C120O obtained by an original two step method. *Mater Sci Eng C*. 2019.
26. Su Y, Xu J ying, Shen P, Li J, Wang L, Li Q, et al. Cellular uptake and cytotoxic evaluation of fullerenol in different cell lines. *Toxicology*. 2010.
27. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomedical Journal*. 2016.
28. Hassan S, Šudomová M. The Development of Urease Inhibitors: What Opportunities Exist for Better Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Children? *Children*. 2017.
29. Xiao ZP, Ma TW, Fu WC, Peng XC, Zhang AH, Zhu HL. The synthesis, structure and activity evaluation of pyrogallol and catechol derivatives as *Helicobacter pylori* urease inhibitors. *Eur J Med Chem*. 2010.
30. Smith MT. Advances in Understanding Benzene Health Effects and Susceptibility. *Annu Rev Public Health*. 2010.
31. De Oliveira DM, Pitanga BPS, Grangeiro MS, Lima RMF, Costa MFD, Costa SL, et al. Catechol cytotoxicity in vitro: Induction of glioblastoma cell death by apoptosis. *Hum Exp Toxicol*. 2010.

CARDIAC STEM CELL DENGAN INDUKSI TNFR1-BLOCKER DAN NRG-1/ERB-B4 SEBAGAI TERAPI PEREMAJAAN GAGAL JANTUNG AKIBAT PENYAKIT JANTUNG ISKEMIK

Aiman Hilmi Asaduddin,¹ Alya Sabilah Siregar,¹ 'Aininna 'Izzah Zafira,¹ Farah Nur Adiba,¹ Annisa Syarifa Istighfarini,¹

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta

ABSTRAK

Korespondensi:

Aiman Hilmi Asaduddin

Email Korespondensi:

aimanhilmi01@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 13 Agustus 2021

Selesai revisi: 1 November 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.442

Pendahuluan: Gagal jantung merupakan sindrom klinis kompleks karena kelainan jantung. Insidensi gagal jantung dapat mencapai 37,7 juta pada 2010. Riset meta-analisis menunjukkan *Cardiacstem cell* (CSC) dapat meningkatkan fungsi jantung. Terapi menggunakan CSC pada gagal jantung dapat dioptimalisasi dengan induksi komponen *Tumor Necrosis Factor- α receptor type-1* (TNFR1)-Blocker dan Neuregulin-1 (NRG-1)/Erb-B4. *Literature review* ini memiliki tujuan mengetahui potensi CSC pada gagal jantung dan pengaruh induksi TNFR1-Blocker dan NRG-1/Erb-B4 dalam optimalisasi terapi CSC.

Metode: Metode yang digunakan adalah pencarian melalui database ilmiah sciencedirect, NCBI, dan google scholar dengan kata kunci CSC, TNFR1-Blocker, NRG-1/Erb-B4, dan Gagal Jantung. Kriteria inklusi dan eksklusi digunakan untuk mengeliminasi jurnal yang tidak berkaitan dan didapatkan 39 jurnal. Jurnal yang diperoleh kemudian dianalisis secara deskriptif.

Pembahasan: CSC dapat berdiferensiasi menjadi tiga komponen *lineage* utama pada jantung, yaitu kardiomyosit, sel endotel, dan otot polos. Komponen tersebut merupakan struktur yang penting dalam terapi peremajaan jantung. Ekspresi TNFR1 mengalami peningkatan untuk kasus gagal jantung. Disamping itu, TNF- α berperan pada disfungsi kontraktile, memicu hipertrofi jantung, dan menginduksi apoptosis miosit jantung. Interaksi TNF- α dan TNFR1 menyebabkan apoptosis melalui *Receptor Interacting Protein 1* (RIP1) dan menghambat proliferasi dari CSC. Oleh karena itu, blokade TNFR1 berpotensi mencegah terjadinya apoptosis dan memicu terjadinya proliferasi. Ditambah, NRG-1 memiliki peran dalam sejumlah mekanisme seluler melalui *Erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 4* (ErbB4). NRG-1/Erb-B4 dapat menginduksi proliferasi dan diferensiasi sel kardiomyosit dari *stem cell* dan dapat meningkatkan mobilitas dan menghambat apoptosis melalui pengaktifan jalur PI3K/Akt.

Simpulan: Induksi TNFR1-blocker dan NRG1/Erb-B4 berpotensi dalam optimalisasi CSC pada terapi peremajaan gagal jantung akibat IHD

Kata Kunci: CSC, TNFR1-Blocker, NRG-1/Erb-B4, Gagal Jantung

CARDIAC STEM CELL WITH TNFR1-BLOCKER AND NRG-1/ERB-B4 INDUCTION AS A REJUVENATION THERAPY OF HEART FAILURE DUE TO ISCHEMIC HEART DISEASE

ABSTRACT

Introduction: Heart Failure (HF) is a complex clinical syndrome because of cardiac abnormalities. The incidence of heart failure could reach 37.7 million in 2010. Meta-analysis research showed that stem cell can improve cardiac function. Cardiac stem cell (CSC) therapy on HF can be optimized using Tumor Necrosis Factor- α receptor type-1 (TNFR1)-Blocker and Neuregulin-1 (NRG-1)/ Erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 4 (Erb- B4)induction. Thus, the aims of this literature review are to determine CSC potency on HF and TNFR1-Blocker and NRG-1/Erb-B4 effects on CSC therapy optimization.

Method: The method used was a search through the scientific database of sciencedirect, NCBI, and google scholar with the keywords CSC, TNFR1-Blocker, NRG-1/Erb-B4, and Heart Failure. Inclusion and exclusion criteria were used to eliminate unrelated journals and obtained 39 journals. The journals obtained were then analyzed descriptively.

Discussion: CSC could differentiate into three major cardiac lineage, cardiomyocyte, endothelial cell, and smooth muscle cell. Those components are essential for cardiac rejuvenation therapy. Expression level of TNFR1 was significantly increased in ischemic HF. Besides, TNF- α have a role for contractile dysfunction and induce hypertrophy and apoptosis of cardiac myocyte. Interaction between TNF- α and TNFR1 led to apoptosis via Receptor Interacting Protein 1 (RIP1) and inhibited CSC proliferation. Thus, TNFR1 blockade will potentially leads to apoptosis prevention and induce proliferation. In the other hand, NRG-1 proved to plays some cellular mechanism via Erb-B4. NRG-1/Erb-B4 also could increase cell mobility and inhibit apoptosis via activation of PI3K/Akt.

Conclusion: TNFR1-blocker and NRG1/Erb-B4 induction have potential role to optimized CSC rejuvenating therapy on heart failure due to IHD

Keywords: CSC, TNFR1-Blocker, NRG1/Erb-B4, Heart Failure

1. PENDAHULUAN

Gagal jantung adalah suatu penyakit yang menjadi inti permasalahan kesehatan global karena jumlah penderitanya terus meningkat setiap tahun. Jumlah kasus gagal jantung pada tahun 2010 mencapai 37,7 juta penderita.^[1] Berdasarkan jurnal *American Heart Association* (AHA), jumlah kasus terjadinya gagal jantung diperkirakan akan meningkat hingga 46% pada 2012 sampai 2030.^[2] Gagal jantung adalah bentuk kondisi kronis dari berbagai penyakit jantung. AHA mengartikan gagal jantung sebagai sindrom klinis kompleks yang disebabkan oleh gangguan struktural atau fungsional dari pengisian ventrikel atau pengeluaran darah pada jantung.^[3] Gagal jantung memiliki penyebab yang multifaktorial, dua pertiga diantaranya dikaitkan dengan penyakit jantung iskemik (*Ischemic Heart Disease/IHD*), penyakit paru obstruktif kronik,

hipertensi, dan penyakit jantung rematik.^[4,5]

Usia termasuk dalam salah satu faktor risiko gagal jantung. Pengaruh usia pada pasien geriatri dapat memengaruhi relaksasi dan pengembangan miokardium kelistrikan jantung dan saraf, serta faktor komorbid berupa hipertensi dan IHD yang dapat meningkatkan risiko terjadinya gagal jantung.^[3,6,7] Lebih dari 50% penderita gagal jantung akan meninggal dalam jangka waktu 5 tahun^[8], sehingga penanganan dan manajemen jangka panjang perlu dilakukan untuk mencegah progresivitas penyakit ini.

Di sisi lain, *Stem Cell* merupakan salah satu terapi yang dianggap efektif untuk manajemen berbagai penyakit jantung. Dari uji klinis pertama pada manusia hingga berkembang menjadi uji klinis *multicenter*, >200 uji klinis dan 50 meta-analisis, telah menunjukkan bagaimana *stem cell* dapat menaikkan fungsi jantung dan telah menjadi arahan

untuk penelitian dengan pendekatan yang paling efektif.^[9]

Prinsip kerja *cardiac stem cell* (CSC) yaitu dengan menstimulasi regenerasi dari miokardium (otot jantung) yang telah mengalami kerusakan.^[10] Terapi berbasis sel ini mempromosikan regenerasi jaringan melalui trans-diferensiasi jaringan langsung, pensinyalan secara parakrin, serta mempromosikan neoangiogenesis.^[11] *Stem cell* juga termasuk terapi yang diandalkan dalam manajemen gagal jantung akibat IHD. Faktor risiko utama dari gagal jantung adalah hipertrofi jantung yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan ukuran dari kardiomyosit (sel otot jantung). Kardiomyosit merupakan pengisi utama massa jantung dan telah terbukti menjadi kontributor utama pada kasus disfungsi kontraktilitas.^[12] Salah satu target terapi yang berkembang untuk IHD lanjutan adalah pembedahan regeneratif, yaitu dengan transplantasi sel-sel progenitor imatur ke dalam jantung yang rusak dengan harapan bahwa sel-sel ini akan menghasilkan pembuluh darah dan sel-sel otot jantung yang baru.^[13]

Saat ini penuaan pada sel jantung merupakan salah satu faktor risiko dominan untuk pengembangan penyakit kardiovaskular.^[14] Namun, jantung manusia hanya memiliki kapasitas yang sangat minimal untuk melakukan regenerasi kardiomyosit, yaitu kurang dari 1% per tahun.^[15] Penuaan sel jantung dipengaruhi oleh beberapa mekanisme molekuler. Semakin tua usia jantung, regulasi terhadap nutrisi dan sinyal pertumbuhan akan semakin menurun sehingga proliferasi sel jantung menjadi berkurang.^[14]

Produksi *mitochondrial Reactive oxygen species* (ROS) yang berlebihan juga mempengaruhi penuaan sel. ROS dapat merusak DNA mitokondria dan menyebabkan terjadinya penurunan fungsi seluler serta organ^[14] sehingga terapi peremajaan diperlukan untuk memulihkan kerusakan jaringan dan organ akibat penuaan sel.^[16] Pengembangan *stem cell* berupa CSC yang distimulasi secara lokal dapat menghentikan efek buruk penuaan pada jantung^[16] sehingga berpotensi sebagai

strategi baru pada manajemen gagal jantung akibat IHD pada geriatri.

Terapi CSC dapat dioptimalisasi dengan induksi komponen TNFR1-Blocker dan Neuregulin-1 (NRG-1). Salah satu patofisiologi penting pada gagal jantung adalah apoptosis, ekstrinsik maupun intrinsik. Apoptosis berperan penting pada hilangnya sel miosit pasien pasca *Acute myocardial infarction* (AMI) dan perjalanannya menuju gagal jantung (*heart failure*).^[17] Rusaknya *cardiomyocytes* dalam jumlah banyak karena apoptosis dan tidak beregenerasi, menjadi determinan morbiditas dan mortalitas pasien.^[18] Apabila proses apoptosis dapat dicegah, hal ini dapat meningkatkan kelangsungan hidup sel (*cell survival*) dan menekan terjadinya disfungsi sel.^[19] Salah satu kunci inisiasi apoptosis jalur ekstrinsik ada pada *death ligand* (TNF- α) dan *death receptor* (*Tumor Necrosis Factor- α Receptor*). Interaksi keduanya memicu rekrutmen *death domain* (e.g., *Fas-associated death domain* (FADD)), yang mengaktifasi caspase-8 dan rangkaian efek selanjutnya hingga proses apoptosis ekstrinsik dimulai.^[18] Induksi TNFR1-blocker pada CSC diharapkan mampu menekan terjadinya kematian sel jantung (kardiomyosit) akibat apoptosis ekstrinsik. Sedangkan, NRG-1/Erb-B4 diharapkan mampu meningkatkan diferensiasi dan proliferasi miosit jantung, serta menurunkan apoptosis baik *in vitro* maupun *in vivo*.^[20,21] Induksi keduanya diharapkan dapat menambah efektivitas terapi *cardiac stem cell* (CSC) dalam manajemen gagal jantung akibat IHD.

2. METODE

Metode pada penelusuran *literature review* ini menggunakan kata kunci *Medical Subject Headings* (yaitu CSC, TNFR1-Blocker, NRG1/Erb-B4, dan *Heart Failure*) dan *boolean operator*. Pencarian literasi dilakukan menggunakan mesin pencari berupa Google scholar, ScienceDirect, Researchgate, dan *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). Kriteria inklusi yang digunakan pada *literature* ini ialah jurnal penelitian *evidence based medicine* serta penelitian dengan tipe eksperimental, baik secara *in silico*, *in vitro*, *in vivo*, dan

penelitian klinis dengan ketentuan publikasi dalam jangka waktu 10 tahun terakhir dan terdapat minimal 2 kata kunci dari *literature review* ini. Kriteria eksklusi pada literatur ini adalah jurnal penelitian di luar publikasi dalam 10 tahun terakhir. Dari hasil pencarian literasi dengan kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 39 jurnal yang digunakan. Jurnal yang diperoleh kemudian dianalisis secara deskriptif.

3. PEMBAHASAN

3.1 *Stem Cell* pada Manajemen Gagal Jantung Akibat IHD

Gagal jantung memiliki etiologi terpenting yaitu *Ischemic Heart Disease* (IHD) dengan prevalensi yang tinggi. Transplantasi organ dinilai tidak efektif sebagai terapi definitif gagal jantung karena jumlah suplai organ terbatas, kemungkinan *organ rejection*, dan faktor lain. Metode *cell transplantation* pada terapi *stem cell* dianggap memiliki potensi yang baik karena profil keamanan serta mekanisme *cellular reprogramming* yang baik.^[25] Strategi *cellular reprogramming* pada terapi ini memudahkan kontrol perilaku sel^[25], dan memberikan efek parakrin^[26]. Fungsi tersebut dapat meningkatkan fungsi ventrikuler, mengembalikan fungsi miokard, *ejection fraction*, meningkatkan proliferasi sel, mengecilkan ukuran infark^[27], serta mencegah apoptosis.^[26] Selain itu, dari berbagai percobaan menggunakan hewan telah membuktikan bahwa *stem cell* dapat menghasilkan kardiomyosit serta pembuluh darah koroner baru sehingga *cardiac stem cell* sangat direkomendasikan untuk kasus gagal jantung akibat IHD yang penyebab utamanya adalah minimnya suplai oksigen ke jantung karena terjadi gangguan di pembuluh darah.^[13]

Dalam transplantasi sel *intracardiac*, dibutuhkan tipe *stem cell* yang mudah berkembang ketika dilakukan transplantasi autologous^[28], memenuhi kebutuhan *immunosuppression*, menyebar dengan cepat pada kultur *in vitro*, diferensiasi spesifik menjadi *cardiomyocytes*, dan *clonogenic* (membentuk koloni yang identik).^[25] *Stem cell* dikategorikan dalam beberapa jenis dari segi anatomi, fungsi, *cell surface marker*, ekspresi protein, dan faktor transkripsi. Namun,

secara umum *stem cell* diklasifikasikan berdasar sumber atau asal mendapatkannya.^[13]

Cardiac Stem Cell (CSC) adalah sel-sel progenitor spesifik pada jaringan jantung. Pada terapi CSC, sel punca memperbaiki jantung secara langsung (*direct*) dan tidak langsung (*indirect*). Perbaikan jantung langsung (*direct*) merupakan penggantian miokardium yang hilang dengan CSC yang ditransplantasikan. CSC yang ditransplantasikan ini dapat membelah diri secara simetris untuk menghasilkan lebih banyak sel punca klonogenik atau secara asimetris dapat menghasilkan sel punca klonogenik dan sel yang akan berdiferensiasi menjadi jaringan jantung. Sementara itu, perbaikan jantung tidak langsung (*indirect*) merupakan kemampuan CSC dalam memperbaiki miokard dengan cara merekrut progenitor endogen melalui efek yang dimediasi parakrin tanpa perlu adanya *engraftment* jangka panjang dari sel yang ditransplantasi. Mekanisme seluler tersebut efektif digunakan dalam gagal jantung akibat IHD.^[22]

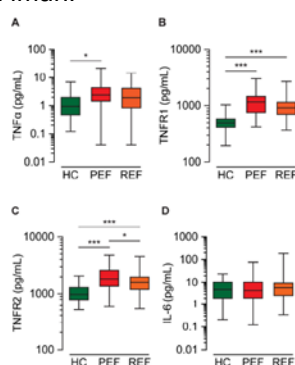
3.2 Peran TNFR1-Blocker pada *Cardiac Stem Cells*

Stem cell dan sel hematopoietik memiliki kemampuan regenerasi dan diferensiasi yang sangat tinggi, sehingga sel ini dapat berdiferensiasi menjadi bentuk sel lain, termasuk kardiomyosit. Oleh karena itu, beberapa tahun terakhir, studi mengenai *stem cell* dan hematopoietic progenitor cells untuk menggantikan kerusakan pada sel jantung menjadi sangat populer.^[29]

Reaksi inflamasi berperan terhadap perubahan patologi kardiomyosit yang merupakan ciri khas dari penyakit jantung iskemik, salah satunya infark miokard, yang mana apabila tidak tertangani dapat berkembang lebih lanjut menjadi gagal jantung.^[29] Dari penelitian yang telah dilakukan, ditemukan bahwa sitokin inflamasi dapat menghambat diferensiasi dan fungsi CSC.^[24] TNF- α merupakan sitokin bersifat pleiotropik yang dapat meregulasi ekspresi mediator inflamasi lainnya seperti interleukin (IL) 1 dan IL-6.^[20] Pada kasus gagal jantung akibat IHD, TNF- α berkontribusi pada disfungsi kontraktil,

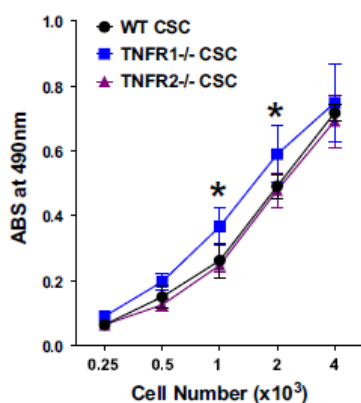
memicu hipertrofi jantung, dan menginduksi apoptosis miosit jantung, memediasi apoptosis pada kardiomyosit neonatal, menstimulasi proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen.^[20,31]

Efek TNF- α dimediasi melalui dua reseptor transmembran, yaitu reseptor tipe 1 (TNFR1) terletak pada kromosom 12p13 dan Reseptor tipe 2 (TNFR2) yang terletak pada kromosom 1p36.2.^[24,31] Soluble TNF (sTNF) lebih efektif mengikat TNFR1, sedangkan TNF yang terikat membran (mTNF) adalah ligan utama untuk TNFR2.^[24] TNFR1 banyak diekspresikan pada sel berinti termasuk kardiomyosit, sedangkan ekspresi TNFR2 banyak ditemukan terutama pada sel endotel dan sel imun.^[24]



Gambar 1. Level TNFR1 dan TNFR2 mengalami peningkatan pada kasus gagal jantung^[23]

Penelitian dengan model analisis biomarker plasma menggunakan kit ELISA mendapatkan hasil bahwa level TNFR1 dan TNFR2 mengalami peningkatan untuk kasus gagal jantung (gambar 1).^[23]



Gambar 2. Proliferasi WT CSC, TNFR1^{-/-} CSC, dan TNFR2^{-/-} CSC^[24]

Selain itu, induksi TNFR1 juga dapat menghambat proliferasi dari CSC. Uji proliferasi yang menggunakan *Colorimetric dehydrogenase enzyme-based MTS assay (celltiter 96 Aqueous, Promega)* menunjukkan peningkatan proliferasi TNFR1 yang lebih kecil dibandingkan dengan *wild-type* (WT) dan TNFR2 / CSC (Gambar 2).^[24] Dari data yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa pensinyalan TNFR1 menghambat proliferasi CSC.

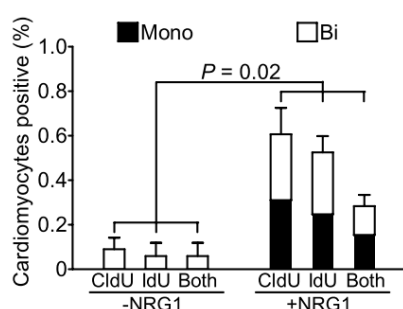
Arslan *et al* menemukan bahwa TNF- α yang berinteraksi dengan TNFR1 dapat menginduksi sekresi protein penyebab apoptosis dengan ketergantungan *Receptor Interacting Protein 1* (RIP1), sehingga aktivasi dari TNFR1 dapat diblokade untuk mencegah terjadinya apoptosis.^[32] Interaksi TNFR1 dan TNF- α menyebabkan TRADD (TNFR1-associated death domain) mengikat Fas-associated protein with death domain (FADD), yang kemudian merekrut caspase-8.^[33] Konsentrasi tinggi dari caspase-8 menginduksi aktivasi autoproteolytic dan selanjutnya membelah caspase efektor, sehingga memediasi terjadinya apoptosis sel.^[33] Penelitian lain menyebutkan bahwa TNFR1 berperan sebagai faktor pencetus terjadinya gagal jantung, sehingga sering menjadi biomarker untuk mencari faktor resiko gagal jantung.^[23] Sementara itu, TNFR2 merupakan biomarker yang lebih baik digunakan untuk mengukur tingkat keparahan dari gagal jantung itu sendiri.^[23]

Peran lain dari TNFR1 yaitu menghambat program gen kardiomiogenik selama diferensiasi CSC secara *in vitro* dan memfasilitasi sel otot polos dan sel endotel.^[24] Ikatan antara TNF- α dan TNFR1 dapat membentuk trimer dan menyebabkan terjadinya perubahan konformasi yang menginduksi terjadinya disosiasi protein penghambat *Silencer of Death Domain* (SODD) sehingga disosiasi ini dapat menyebabkan TRADD (TNFR1-associated death domain) mengikat ke domain kematian sel dan *Mitogen-activated Protein Kinase* (MAPK).^[33] Di

antara tiga kaskade utama MAPK utama, TNF- α menginduksi aktivasi terkuat dari *c-Jun N-terminal kinase* (JNK) yang responsif terhadap rangsangan stres serta mengaktifkan faktor transkripsi (seperti c-Jun dan faktor transkripsi 2 yang terlibat dalam proses penghambatan diferensiasi sel.^[33] Maka, TNFR1-Blocker diperlukan untuk meningkatkan efektivitas CSC sebagai salah satu terapi untuk kasus gagal jantung akibat IHD.

3.3 Peran NRG1/Erb-B4 pada Cardiac Stem Cells

Neuregulin-1 (NRG-1) merupakan sebuah faktor pertumbuhan yang berperan dalam sejumlah mekanisme seluler melalui pensinyalan parakrin dan juxtacrine melalui reseptor tirosin kinase yang disebut *Erythroblastic leukemia viral oncogene homologs* (ErbBs) dari golongan *Epidermal Growth Factor Receptors* (EGFR).^[34]



Gambar 3. Pengaruh NRG1 pada Proliferasi dan Diferensiasi Kardiomyosit^[21],

Penelitian terdahulu telah menyebutkan bahwa NRG-1/Erb-B4 memiliki peran dalam menginduksi proliferasi dan diferensiasi sel kardiomyosit (gambar 3)^[21]

Penelitian dengan pemetaan *optical fate* secara *in vitro* menunjukkan bahwa NRG1 dapat menginduksi diferensiasi kardiomyosit untuk kembali ke siklus sel. Data tersebut menginterpretasikan NRG1 dapat menstimulasi sebagian besar kardiomyosit mononuklear untuk bereplikasi.^[21] NRG1 juga dapat menstimulasi pertumbuhan *Human Embryonic Stem Cell* (hESC) sel kardiomyosit dari pengamatan perluasan area sel pada pewarnaan *Immunofluorescence*.^[35] Penelitian oleh

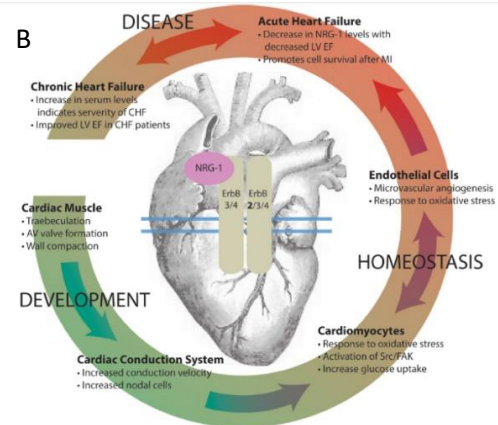
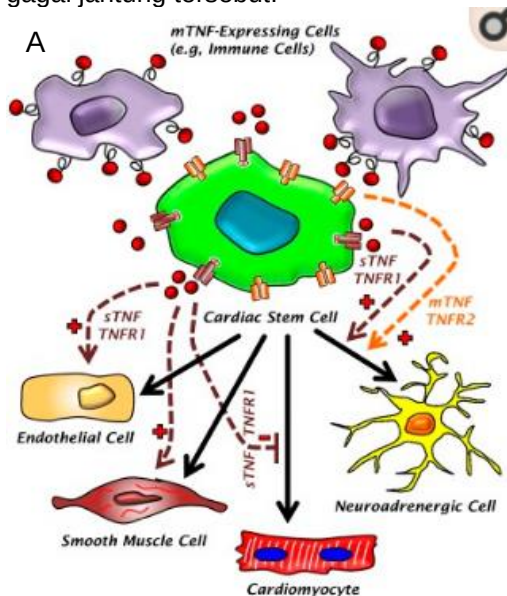
Liang *et al* membuktikan bahwa implantasi stem sel dengan NRG-1/Erb-B4 dapat mengurangi fibrosis dan memperbaiki fungsi jantung secara *in vivo*.^[36] NRG1 meningkatkan aktivitas mitokondria dalam kardiomyosit dan profil metabolik basal dari hESC sel kardiomyosit dapat dinormalisasi menjadi sel hidup.^[34] Hal tersebut menggambarkan potensi NRG1 sebagai komponen yang dapat meningkatkan kekuatan kontraktilitas pada hESC sel kardiomyosit yang telah berdiferensiasi. Ekspresi Erb-B4 yang berlebihan dapat mengurangi fibrosis setelah *Myocard infarct* (MI). Pewarnaan *Masson's trichrome* menunjukkan penipisan dan perluasan bekas luka infark (warna biru) pada kelompok MI.^[36]

Selain berperan dalam proliferasi dan diferensiasi, NRG1 juga memiliki peran dalam menghambat apoptosis pada sel. Pada pewarnaan Annexin V/PI diikuti oleh analisis *flow cytometry* menunjukkan bahwa tingkat apoptosis pada *Mesenchymal Stem Cell* (MSC)-Erb-B4 dapat dikurangi oleh NRG1 dalam kondisi hipoksia.^[36] Semakin tinggi konsentrasi NRG1, apoptosis akan dihambat secara signifikan. Penelitian tersebut membuktikan secara komprehensif bahwa Erb-B4 yang berlebihan dapat meningkatkan kelangsungan hidup MSC melalui peningkatan mobilitas dan anti-apoptosis dengan mengaktifkan jalur PI3K/Akt.^[36]

NRG1/ErbB4 memiliki beberapa mekanisme dalam menangani gagal jantung dalam terapi stem sel. Beberapa aktivasi reseptor yang berbeda telah terbukti berpengaruh dalam terapi mESC dengan NRG1. Reseptor ErbB4 dapat meningkatkan diferensiasi pada sel dan NRG1 berpengaruh pada peningkatan ekspresi mRNA *embryoid bodies* dari komponen kontraktile kardiomyosit, yaitu troponin-T (TNT), *myosin light chain 2a* (MLC2a), Nkx2.5 (faktor transkripsi lineage yang penting pada jantung), dan connexin (komponen penting dalam sistem konduksi jantung).^[37] Persinyalan NRG1/ErbB4 juga memiliki mekanisme kardioprotektif melalui peningkatan ekspresi kanal ion *voltage-gated*, pembaharuan mitokondria, dan penekanan mRNA transporter asam lemak.^[34] NRG1 dapat

memperbaiki fungsi mitokondria, mengurangi stress oksidatif, dan menghambat pelepasan sitokrom-C dalam gagal jantung yang diinduksi ligase koroner.^[34]

Mekanisme kedua dari NRG1 sebagai kardioprotektif adalah dengan menurunkan aktivasi *Src/focal adhesion kinase* (FAK). NRG-1 β yang spesifik pada forforilasi Src dan FAK dapat meningkatkan pembentukan sarkomer (melalui protein p130CAS dan CRB-adaptor), aktivasi rantai myosin terang (melalui Erk1/2), ketahanan hidup sel, dan formasi sel pada diskus interkalatus.^[38] NRG1 yang berasal dari sel endotel juga memiliki pengaruh sebagai mekanisme kardioprotektif pada gagal jantung akut dan kronis bersamaan dengan mekanisme peningkatan regulasi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada mikrovaskularisasi yang diamati pada infark miokard.^[39] Pada sel endotel yang diinduksi kondisi hipoksia juga terbukti dapat meningkatkan angiogenesis melalui peningkatan regulasi parakrin dari VEGF.^[34] Oleh karena itu, pemanfaatan peran NRG1/ErbB4 dapat memfasilitasi penanganan peremajaan jantung dengan stem sel sehingga sel dan komponen sel yang ada di dalam jantung, khususnya kardiomyosit, dapat berfungsi secara optimal setelah terapi gagal jantung tersebut.



Gambar 4. (A) Mekanisme inhibisi TNFR1 pada CSC dan (B) NRG-1/ErbB4 dalam mengatur homeostasis jantung)^[24,34]

Pada penggunaan model pengaruh TNF, CSC memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi sel endotel, sel otot polos, dan kardiomyosit (gambar 4A).^[24] Dalam kondisi *baseline* normal, CSC akan mengekspresikan TNFR1 sedangkan kadar *soluble form-TNF* rendah. Tingkat interaksi sTNF-TNFR1 yang rendah akan memberikan pengaruh yang minimal pada CSC, menghambat diferensiasi kardiomyosit, mempromosikan kematian sel endotel dan sel otot polos. Sebaliknya, selama keadaan inflamasi dan stres, CSC mengekspresikan TNFR1 dan TNFR2, dan ada tingkat yang jauh lebih tinggi dari kedua sTNF dan TNF yang terikat membran (mTNF) pada permukaan sel yang mengekspresikan mTNF. Hal tersebut menghasilkan tingkat interaksi sTNF-TNFR1 dan mTNF-TNFR2 (dan -TNFR1) yang jauh lebih tinggi sehingga meningkatkan penghambatan diferensiasi kardiomyosit dan mempromosikan kematian sel endotel dan sel otot polos secara lebih signifikan, dan menghubungkan penyaluran kematian *neuroadrenergic-CSC* dari *pathway* alternatif.^[24]

Sedangkan, pada persinyalan NRG-1, pengikatan NRG-1 ke reseptor Erb-B4 dan dimerisasi dengan reseptor ErbB2 akan memulai *cascade* sinyal *downstream* di jantung. Pemberian sinyal berperan penting dalam perkembangan dinding ventrikel, dan katup arteriovenous (AV), perkembangan sistem konduksi jantung,

fungsi homeostatik jantung melalui adaptasi kardiomyosit terhadap stres dan dukungan mikrovaskular, serta adaptasi terhadap penyakit seperti *Myocard infarct* (MI) pada *Cardiac heart failure* (CHF) akut dan kronis yang terproyeksikan dari perubahan *Left ventricular ejection fraction* (LVEF) (Gambar 4B).^[34] Etiologi iskemia pada gagal jantung memiliki peran dalam meningkatkan respon inflamasi yang sudah terjadi secara kronis. Dengan demikian, inhibisi atau blokade fungsi TNFR1 dan induksi persinyalan NRG-1/Erb-B4 memiliki peran penting dalam menghentikan keberlanjutan proses tersebut.

4. SIMPULAN

Gagal jantung yang disebabkan oleh penyakit jantung iskemik merupakan faktor utama penyebab kematian akibat gagal jantung sehingga preferensi terapi perlu ditelusuri agar dapat ditemukan terapi yang maksimal. *Cardiac Stem Cell* (CSC) ialah sel-sel progenitor spesifik pada jaringan jantung yang memiliki kemampuan sebagai terapi gagal jantung dengan berdiferensiasi menjadi tiga bagian *lineage* utama pada jantung, yaitu kardiomyosit, sel endotel, dan otot polos.

Untuk memaksimalkan fungsi sistem dari CSC, induksi persinyalan TNFR1-*blocker* dan NRG1/Erb-B4 telah dibuktikan memiliki kemampuan terapi pemulihan gagal jantung. Pemberian persinyalan tersebut diharapkan dapat menjadi terapi alternatif dari transplantasi jantung dan pengonsumsi obat-obatan kimia dalam tatalaksana gagal jantung akibat IHD.

5. SARAN

Berdasarkan hasil yang didapatkan, penulis merekomendasikan adanya:

1. Penelitian lebih lanjut pada taraf klinis untuk melihat efek samping dan efektivitas terapi pada gagal jantung akibat IHD pada manusia
2. Melakukan peninjauan sistematis (*systematic review*) mengenai pemanfaatan *stem cell* sebagai terapi peremajaan jantung

dengan berbagai induksi persinyalan yang berbeda.

DAFTAR PUSTAKA

1. Reinhart L, Knight W, Roberts L, Mendes C. HHS Public Access Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163–96.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Vol. 139, *Circulation*. 2019. 56–528 p.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):240–327.
4. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: Diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(2):130–9.
5. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):368–78.
6. Ding Q, Yehle KS, Edwards NE, Griggs RR. Geriatric heart failure: Awareness, evaluation, and treatment in primary care. *J Nurse Pract* [Internet]. 2014;10(1):49–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurpra.2013.06.014>
7. Ahmed A. DEFEAT - Heart failure: A guide to management of geriatric heart failure by generalist physicians. *Minerva Med*. 2009;100(1):39–50.
8. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: A Report from the American Heart

- Association. *Circulation*. 2013;127(1).
9. Banerjee MN, Bolli R, Hare JM. Clinical studies of cell therapy in cardiovascular medicine recent developments and future directions. *Circ Res*. 2018;123(2):266–87.
 10. Müller P, Lemcke H, David R. Stem Cell Therapy in Heart Diseases-Cell Types, Mechanisms and Improvement Strategies. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48(6):2607–55.
 11. Litwinowicz R, Kapelak B, Sadowski J, Kędziora A, Bartus K. The use of stem cells in ischemic heart disease treatment. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Pol*. 2018;15(3):196–9.
 12. Peter AK, Bjerke MA, Leinwand LA. Biology of the cardiac myocyte in heart disease. *Mol Biol Cell*. 2016;27(14):2149–60.
 13. Michler RE. Stem cell therapy for heart failure. *Cardiol Rev*. 2014;22(3):105–16.
 14. Obas V, Vasan RS. The aging heart. *Clin Sci*. 2018;132(13):1367–82.
 15. Park M, Yoon YS. Cardiac regeneration with human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Korean Circ J*. 2018;48(11):974–88.
 16. Kaur G, Cai C. Current progress in the rejuvenation of aging stem/progenitor cells for improving the therapeutic effectiveness of myocardial repair. *Stem Cells Int*. 2018;2018.
 17. Teringova E, Tousek P. Apoptosis in ischemic heart disease. *J Transl Med*. 2017;15(1):1–37.
 18. Kim NH, Kang PM. Apoptosis in cardiovascular diseases: Mechanism and clinical implications. *Korean Circ J*. 2010;40(7):299–305.
 19. Takemura G, Kanamori H, Okada H, Miyazaki N, Watanabe T, Tsujimoto A, et al. Anti-apoptosis in nonmyocytes and pro-autophagy in cardiomyocytes: two strategies against postinfarction heart failure through regulation of cell death/degeneration. *Heart Fail Rev*. 2018;23(5):759–72.
 20. Wajant H, Siegmund D. TNFR1 and TNFR2 in the control of the life and death balance of macrophages. *Front Cell Dev Biol*. 2019;7(May):1–14.
 21. Galindo CL, Ryzhov S, Sawyer DB. Neuregulin as a heart failure therapy and mediator of reverse remodeling. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(1):40–9.
 22. Mayfield AE, Tilokee EL, Davis DR. Resident Cardiac Stem Cells and Their Role in Stem Cell Therapies for Myocardial Repair. *Can J Cardiol*. 2014;30(11):1288–98.
 23. Putko BN, Wang Z, Lo J, Anderson T, Becher H, Dyck JRB, et al. Circulating levels of tumor necrosis factor-alpha receptor 2 are increased in heart failure with preserved ejection fraction relative to heart failure with reduced ejection fraction: Evidence for a divergence in pathophysiology. *PLoS One*. 2014;9(6):1–19.
 24. Hamid T, Xu Y, Ismahil MA, Li Q, Jones SP, Bhatnagar A, et al. TNF receptor signaling inhibits cardiomyogenic differentiation of cardiac stem cells and promotes a neuroadrenergic-like fate. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2016;311(5):H1189–201.
 25. Garbern JC, Lee RT. Cardiac stem cell therapy and the promise of heart regeneration. *Cell Stem Cell* [Internet]. 2013;12(6):689–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2013.05.008>
 26. Jayaraj JS, Janapala RN, Qaseem A, Usman N, Fathima N, Kashif T, et al. Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy in Advanced Heart Failure Patients: A Systematic Review with a Meta-analysis of Recent Trials Between 2017 and 2019. *Cureus*. 2019;(Cdc):7–8.
 27. Puliafico SB, Penn MS, Silver KH. Stem cell therapy for heart

- disease. *J Gen Intern Med*. 2013;28(10):1353–63.
28. Van Den Bos EJ, Van Der Giessen WJ, Duncker DJ. Cell transplantation for cardiac regeneration: Where do we stand? *Netherlands Hear J*. 2008;16(3):88–95.
 29. Tian, Ming; Yuan, Yun-Chuan; Li, Jia-Yi; Gionfriddo, Michael R.; Huang R-C. Tumor necrosis factor alpha and its role as a mediator in myocardial infarction: A brief review. *Chronic Dis Transl Med*. 2015;1:18–26.
 30. Miao, Zhou L, Ba H, Li C, Gu H, Yin B, et al. Transmembrane tumor necrosis factor alpha attenuates pressure-overload cardiac hypertrophy via tumor necrosis factor receptor 2. *PLoS Biol* [Internet]. 2020;18(12):1–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.3000967>
 31. Martínez-Reza I, Díaz L, García-Becerra R. Preclinical and clinical aspects of TNF- α and its receptors TNFR1 and TNFR2 in breast cancer. *J Biomed Sci*. 2017;24(1):1–8.
 32. Arslan SÇ, Scheidereit C. The prevalence of TNF α -induced necrosis over apoptosis is determined by TAK1-RIP1 interplay. *PLoS One*. 2011;6(10):1–17.
 33. Urschel, Katharina; Cicha I. TNF Alpha in the cardiovascular system: from physiology to therapy. *Int J Interf Cytokine, Mediat Res*. 2015;7:9–25.
 34. Rupert CE, Coulombe KKK. The roles of neuregulin-1 in cardiac development, homeostasis, and disease. *Biomark Insights*. 2015;2015(Suppl 1):1–9.
 35. Rupert, Cassady E.; Coulombe KKK. IGF1 and NRG1 Enhance Proliferation, Metabolic Maturity, and the Forec-Frequency Response in hESC-Derived Engineered Cardiac Tissues. *Hindawi Stem Cells Int*. 2017;
 36. Liang X, Ding Y, Zhang Y, Chai YH, He J, Chiu SM, et al. Activation of NRG1-ERBB4 signaling potentiates mesenchymal stem cell-mediated myocardial repairs following myocardial infarction. *Cell Death Dis*. 2015;6(5):1–37.
 37. Sun M, Yan X, Bian Y, Caggiano AO, Morgan JP. Improving murine embryonic stem cell differentiation into cardiomyocytes with neuregulin-1: Differential expression of microRNA. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 2011;301(1):1–20.
 38. Pentassuglia L, Sawyer DB. ErbB/integrin signaling interactions in regulation of myocardial cell-cell and cell-matrix interactions. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* [Internet]. 2013;1833(4):909–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamc.2012.12.007>
 39. Aliska G, Fadil M, Ilhami YR, Usman E, Raditya IM, Zhuhra RT, et al. Relationship between plasma neuregulin-1 and mda levels with severity of cad. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020;8(B):687–91.

Lampiran

Tabel 1. Tipe-tipe *Stem Cell*

Tipe <i>Stem Cell</i>	Deskripsi	Referensi
ESCs - <i>Embryonic Stem Cell</i>	● Diperoleh dari <i>inner mass</i> blastokista berumur 3 sampai 5 hari (embrio) ● ESCs yang terpapar <i>activin A</i> dan <i>bone morphogenic protein 4</i>, dapat membentuk sel kardiomyosit yang sesungguhnya (<i>highly purified of human ESC derived cardiomyocytes</i>) ● Dianggap “ideal” karena potensi proliferasi tak terbatas ● Terhalang isu etik dalam percobaannya ke manusia	[13,22,28]
ASCs - <i>Adipose-derived Stem Cell</i>	● Didapat dari jaringan adiposa subkutan ● Kombinasi <i>Endothelial Progenitor Cell</i>, <i>Hematopoietic Stem Cell</i>, dan <i>Mesenchymal Stem Cell</i>. Mereka berdiferensiasi ke beberapa jenis sel, termasuk <i>cardiomyocytes</i>.	[27]
BMMnC - <i>Bone Marrow Mononuclear Cells</i>	● Berasal dari sumsum tulang (berisi sel dan matriks ekstraseluler yang mengandung banyak sitokin dan <i>growth factor</i>) ● Populasi <i>stem cell</i> yang belum terdiferensiasi apabila diisolasi dan disentrifugasi menghasilkan produk akhir BMMnC (<i>Bone Marrow Mononuclear Cells</i>), dan sel imatur HSC (<i>Hematopoietic Stem Cell</i>), serta MSC (<i>Mesenchymal Stem Cell</i>) ● Pada <i>in vitro</i> dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel, termasuk <i>cardiomyocytes</i> dan <i>vascular endothelial cell</i> ● Dapat ditransplantasi secara autologous. Pada 2001, injeksi BMC secara autologous pada pasien <i>Acute Myocardial Infarction</i> (AMI) berhasil mengurangi ukuran infark dan meningkatkan <i>ejection fraction</i>(EF) ● Menunjukkan profil keamanan yang baik pada hewan dan percobaan klinisnya	[13,25,27]
SM - <i>Skeletal Myoblast</i>	● Mudah berproliferasi, didapat, dan dikultur ● Pada beberapa percobaan menunjukkan ketidaksinkronan kontraktilitas dengan miokardium ● Pada hasil percobaan klinis MAGIC, hasilnya mengecewakan. Ada peningkatan kejadian <i>arrhythmia</i> pada pasien penerima terapi. ● Termasuk jenis sel yang awal diteliti, tetapi telah mengalami penolakan dewasa ini.	[13,25]

KADAR C-REACTIVE PROTEIN, D-DIMER, DAN LAKTAT DEHIDROGENASE SEBAGAI PREDIKTOR LUARAN COVID-19 PADA ANAK: SEBUAH KAJIAN SISTEMATIS

Laureen Celcilia¹, Macmilliac Lam¹

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Depok

ABSTRAK

Korespondensi:

Macmilliac Lam

Email Korespondensi:

macmilliac@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 04 Agustus 2021
Selesai revisi: 31
Oktober 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.446

Pendahuluan: *Coronavirus Disease* (COVID-19) merupakan penyakit infeksius akibat virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Di tengah lonjakan kasus COVID-19, Indonesia memiliki tingkat kematian anak akibat COVID-19 yang tertinggi di dunia. Belum banyak studi yang menjelaskan karakteristik laboratorium sebagai faktor prognosis COVID-19 berat pada anak. Kajian sistematis ini bertujuan untuk menilai faktor prognosis dari temuan laboratorium, khususnya *c-reactive protein* (CRP), D-dimer, dan laktat dehidrogenase (LDH), untuk memprediksi keparahan COVID-19 pada anak.

Metode: Penelusuran sistematis dilakukan melalui PubMed, Scopus, Cochrane, dan Google Scholars untuk mencari studi yang meninjau nilai prognosis dari CRP, D-dimer, dan LDH pada anak dengan COVID-19. Dua *reviewer* secara independen melakukan skrining judul dan abstrak, seleksi studi berdasarkan kriteria eligibilitas, ekstraksi data, dan penilaian risiko bias dengan instrumen *Newcastle-Ottawa Scale*.

Hasil: Kajian sistematis ini meninjau 11 studi dengan total 3424 subjek. Kadar CRP meningkat secara signifikan pada pasien anak dengan COVID-19 berat/kritis. Terdapat tren peningkatan D-dimer dan LDH pada kasus COVID-19 berat, tetapi bukti yang ada bersifat lemah.

Simpulan: Kadar CRP dapat menjadi biomarker potensial untuk memprediksi tingkat keparahan COVID-19 pada anak sehingga perawatan dini dan observasi ketat dapat dimulai untuk meningkatkan luaran COVID-19 pada pasien anak. Penelitian lebih lanjut mengenai kadar D-dimer dan LDH sebagai penanda keparahan COVID-19 masih dibutuhkan untuk memberikan rekomendasi kuat.

Kata Kunci: Biomarkers, COVID-19, C-Reactive Protein, Prognosis

LEVELS OF C-REACTIVE PROTEIN, D-DIMER, AND LACTATE DEHYDROGENASE AS PREDICTORS OF COVID-19 OUTCOME IN CHILDREN: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Background: Coronavirus Disease (COVID-19) is an infectious disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). During a surge in COVID-19 cases, Indonesia had the highest child mortality rate due to COVID-19. There have not been many studies that explain the laboratory characteristics as a prognostic factors of severe COVID-19 in children. This systematic review aimed to assess the prognostic factor of laboratory findings, specifically c-reactive protein (CRP), D-dimer, and lactate dehydrogenase (LDH), to predict the severity of COVID-19 in children.

Methods: We performed a systematic search with standardized descriptors and synonyms on August 1st, 2021 of the PubMed, Scopus, Cochrane, and Google Scholars to identify studies analyzing the prognostic value of CRP, D-dimer, and LDH in children with COVID-19. Two reviewers independently screened the retrieved titles and abstracts, selected eligible studies, extracted data from the included studies, and appraised the risk of bias using the Newcastle-Ottawa Scale.

Results: Eleven studies with a total of 3424 subjects were selected. CRP levels were significantly increased in pediatric patients with severe/critical COVID-19. An increasing trend of D-dimer and LDH was observed in severe COVID-19 cases, but the evidence is weak.

Conclusion: CRP levels can be a potential biomarker to predict greater severity of COVID-19 in children, so early management and close observation can be initiated to improve the outcome of COVID-19 in pediatric patients. Further studies on D-dimer and LDH levels as markers of COVID-19 severity are still needed to provide strong recommendations.

Keywords: COVID-19, C-Reactive Protein, Biomarkers, Prognosis

1. PENDAHULUAN

Coronavirus Disease (COVID-19) adalah penyakit infeksius yang disebabkan oleh virus corona baru, yakni Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).^[1] Berdasarkan data Satuan Tugas Penanganan COVID-19 per 31 Juli 2021, kasus positif COVID-19 telah mencapai 3.409.658 orang dengan 12,83% di antaranya merupakan anak-anak berusia 0-18 tahun.^[2] Sebuah studi yang dilakukan di Nusa Tenggara Barat melaporkan sebanyak 37,7% anak yang bergejala dirawat di rumah sakit akibat COVID-19 dengan sebagian besar memiliki gejala berat, terutama pneumonia (70%).^[3] Selain itu, studi yang meneliti tingkat mortalitas di salah satu rumah sakit tersier di Jakarta menemukan angka kematian pada kasus terkonfirmasi COVID-19 pada anak adalah 40%.^[4] Meskipun jumlah kematian anak akibat COVID-19 di Indonesia lebih rendah dibandingkan kelompok usia lain, tetapi jumlah tersebut merupakan yang tertinggi di dunia (1,01%), mengalahkan Amerika Serikat (0,26%) yang termasuk negara

dengan total kasus COVID-19 tertinggi di dunia.^[2,5]

Sebagian besar anak dengan COVID-19 mempunyai gejala ringan atau tidak menunjukkan gejala sama sekali.^[6] Namun, beberapa kasus COVID-19 ringan dapat berkembang menjadi penyakit yang parah dengan komplikasi yang mengancam jiwa sehingga memerlukan rawat inap, perawatan intensif, atau ventilator.^[7] Oleh karena itu, identifikasi dan pengobatan dini pada pasien sangat penting untuk mengurangi keparahan penyakit. Sejumlah studi telah menunjukkan bahwa perubahan kadar *biomarker* darah memiliki kaitan dengan tingkat keparahan dan kematian pasien dengan COVID-19.^[8-11] Salah satunya yaitu serum *c-reactive protein* (CRP) yang kadarnya berubah secara signifikan pada pasien COVID-19 berat. CRP adalah protein yang diproduksi oleh hati sebagai penanda awal infeksi.^[7] Ada pula D-dimer, yakni produk degradasi fibrin yang berpotensi sebagai biomarker yang menandakan terjadinya koagulopati, suatu indikator penting dari perkembangan

penyakit COVID-19. [12,13] Selain itu, enzim laktat dehidrogenase (LDH) juga ditemukan meningkat pada sebagian besar pasien COVID-19. [14]

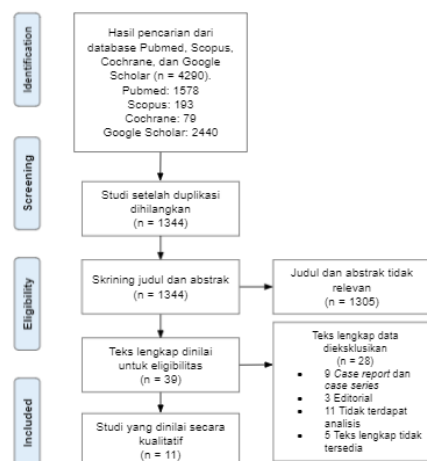
Ketiga *biomarker* di atas terbukti memiliki hubungan yang signifikan dengan keparahan COVID-19, khususnya pada orang dewasa. Akan tetapi, temuan laboratorium pada anak dengan COVID-19 berbeda pada orang dewasa. [15] Maka dari itu, kajian sistematis ini bertujuan untuk mengevaluasi bukti tentang fungsi biomarker CRP, D-dimer, dan LDH dalam memprediksi keparahan COVID-19 pada anak. Dengan demikian, identifikasi dan penanganan dapat dilakukan lebih cepat dan efektif sehingga diharapkan dapat menurunkan angka mortalitas anak akibat COVID-19.

2. METODE

2.1 Strategi Pencarian

Tinjauan sistematis ini dibuat berdasarkan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA). Kami melakukan pencarian pada database PubMed, Scopus, Cochrane, dan Google Scholars antara 1 Januari 2020 dan 1 Agustus 2021 dengan menggunakan kata kunci "child", "pediatric", "C-Reactive Protein", "Lactate Dehydrogenase", "D-dimer", "coronavirus 2019", "COVID-19", "2019-nCoV", "SARS-CoV-2", dan "outcome". Studi yang ditinjau adalah studi dalam bahasa Inggris.

Kami menetapkan kriteria inklusi sebagai berikut: (1) studi non-RCT atau studi observasional lainnya, (2) subjek studi merupakan pasien anak dengan COVID-19, (3) studi yang mempelajari signifikansi CRP, D-dimer, atau LDH terhadap luaran COVID-19. Semua studi dievaluasi oleh dua *reviewer* (ML dan LC) dengan menyaring judul dan abstrak untuk dinilai relevansi dan kelayakannya. Teks lengkap (*full text*) dari referensi yang dianggap memenuhi syarat oleh setidaknya satu peninjau kemudian dipelajari. Studi yang memenuhi syarat untuk diambil adalah studi observasional yang memberikan data yang jelas berupa temuan laboratorium kasus COVID-19 pada pasien anak dan dapat diekstraksi. Kami mengeksklusi studi editorial, *case series*, dan *case report*, serta artikel lengkap (*full text*) yang tidak dapat diakses.



Gambar 1. Strategi Pencarian Literatur.

2.2 Ekstraksi Data dan Penilaian Kualitas Studi

Dari studi yang terkumpul, kami mengekstraksi data-data yang relevan. Data yang relevan meliputi penulis dan tahun publikasi, desain studi, ukuran sampel, usia, hasil laboratorium, dan luaran. Studi-studi non RCT akan dinilai kualitasnya menggunakan *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) dengan skor 7-9 dianggap memiliki risiko bias yang rendah, skor 4-6 memiliki risiko bias yang tinggi, dan skor 0-3 memiliki risiko bias sangat tinggi. Penilaian kualitas studi dilakukan oleh kedua *reviewer* (ML dan LC). Jika terdapat perbedaan, akan dilakukan diskusi hingga tercapai kesepakatan antara kedua penulis.

3. PEMBAHASAN

3.1 Hasil Seleksi Studi

Dalam kajian sistematis ini, 11 studi ditinjau dengan total pasien anak yang terkonfirmasi positif COVID-19 sebanyak 3424 orang. Sebelas studi tersebut terdiri dari 9 studi kohort retrospektif dan 2 studi kohort prospektif. Terdapat tiga studi yang meneliti ketiga marker (CRP, D-dimer, LDH), tiga studi yang meneliti marker CRP dan D-dimer, satu studi yang meneliti marker CRP dan LDH, dan empat studi meneliti satu marker (CRP). Karakteristik studi dan hasil ekstraksi data dapat dilihat pada Tabel 1. Berdasarkan penilaian kualitas studi, enam studi memiliki skor 9 dan lima studi memiliki skor 8. Hal ini berarti studi yang diinklusi dalam kajian

sistematis ini memiliki kualitas baik dan risiko bias yang rendah. Rincian penilaian studi dapat dilihat pada Tabel 2 di bagian Lampiran.

3.2 Analisis dan Pembahasan Studi

Deteksi dini anak-anak yang terinfeksi SARS-CoV-2 yang berisiko menjadi kasus COVID-19 berat sangat penting untuk merencanakan perawatan karena pasien anak yang terkena dampak parah memerlukan perawatan dan layanan berkualitas tinggi yang hanya dapat diberikan jika ketersediaan ICU memadai. Perawatan inap anak-anak yang berisiko sebelum perkembangan manifestasi klinis semakin parah sangat penting untuk meningkatkan luaran penyakit, mengurangi keperluan untuk perawatan invasif, durasi tinggal di rumah sakit, dan risiko kematian.^[16]

Banyak publikasi telah meneliti karakteristik klinis, biologis, dan radiologis dari COVID-19.^[17] Beberapa faktor prognosis seperti jumlah limfosit, laktat dehidrogenase, D-dimer, interleukin 6, prokalsitonin, dan CRP telah dievaluasi^[18], tetapi kekuatan prediksi dari masing-masing *biomarker* ini dalam klasifikasi penyakit dan prognosis COVID-19 pada anak sebagian besar masih belum jelas.

Tabel 1. Hasil Ekstraksi Data.

Studi	Desain Studi	Periode Studi	Lokasi Studi	Setting Rumah Sakit	Ukuran Sampel	Usia (Range)	Derajat Penyakit	Komorbiditas	CRP	Luaran D-Dimer	LDH
Swann O et al, 2020	Studi kohort prospektif	17 Januari-3 Juli 2020	Inggris, Wales, dan Skotlandia	260 rumah sakit di 3 negara (<i>standard ward</i> dan ICU)	651	0-19 tahun	MIS-C dan non-MIS-C	Gangguan pernapasan, penyakit jantung, dan obesitas	Anak yang dirawat di ICU memiliki kadar CRP yang lebih tinggi daripada yang dirawat di ruang bangsal ($p<0,001$)	-	-
Fisler G et al, 2020	Studi kohort retrospektif	1 Februari-24 April 2020	New York	Rumah sakit satelit dan tersier (PICU dan non-PICU)	77	0-21 tahun	Berat	Prematuritas, gangguan pernapasan, penyakit jantung, diabetes, gangguan imun, penyakit ginjal, kanker, transplantasi sumsum tulang, dan gangguan genetik	Terdapat perbedaan jumlah CRP yang signifikan antara pasien anak yang dirawat di PICU dan yang tidak ($p=0,005$)	-	-

Qiu H et al, 2020	Studi kohort retrospektif	17 Januari-1 Maret 2020	Cina	Rumah sakit tersier (<i>standard ward</i>)	36	0-16 tahun	Ringan/ Sedang	Tidak ada	Tidak terdapat hubungan signifikan antara peningkatan CRP dengan keparahan penyakit (p=0,072)	Terdapat hubungan signifikan antara peningkatan D-dimer dengan keparahan penyakit (p=0,028)	-
Chao J et al, 2020	Studi kohort retrospektif	15 Maret-13 April 2020	New York	Rumah sakit tersier (<i>standard ward</i> dan PICU)	46	0-21 tahun	Kritis dan non-kritis	Obesitas, asma, gangguan imun, kejang, keganasan, dan penyakit jantung	Tingkat CRP secara signifikan lebih tinggi pada anak yg dirawat di ICU dibandingkan pada anak yang dirawat di ruang bangsal (p=0,02)	Tidak terdapat perbedaan kadar D-dimer yang signifikan pada anak yang dirawat di ICU dan ruang bangsal (p=0,36)	Tidak terdapat perbedaan kadar LDH yang signifikan pada anak yang dirawat di ICU dan ruang bangsal (p=0,84)
Storch-de-Gracia P et al, 2020	Studi kohort retrospektif	1 Maret-30 April 2020	Spain	Rumah sakit tersier (IGD, <i>standard ward</i> , dan PICU)	39	0-18 tahun	<i>Complicated</i> dan <i>uncomplicated</i>	Bronkiolitis obliterans, arthritis, aplasia sumsum tulang, anemia hemolitik, dan alergi	CRP meningkat secara signifikan pada anak-anak dengan komplikasi (p<0,001)	D-dimer meningkat secara signifikan pada anak-anak dengan komplikasi (p<0,001)	Tidak terdapat perbedaan kadar LDH yang signifikan pada anak-anak dengan maupun tanpa komplikasi (p=0,27)

Garazzi no S et al, 2021	Studi kohort retrospektif	Maret- Septembe r 2020	Italia	11 rumah sakit pediatrik (<i>standard ward</i> dan ICU)	759	0-17 tahun	Ringan/ Sedang/ Berat	Malformasi kongenital, asma, epilepsi, gangguan genetik, gangguan endokrin, kanker, penyakit hematologis, penyakit reumatologis, dan autisme	Tingkat CRP ditemukan lebih tinggi pada anak-anak dengan MIS-C dan membutuhkan dukungan ventilasi daripada anak- anak dengan penyakit ringan- sedang atau pneumonia (p <0,005)	-	-
Lu W et al, 2021	Studi kohort retrospektif	25 Januari- 20 Februari 2020	Cina	Rumah sakit rujukan COVID- 19 anak	121	0–15 tahun	Ringan/ Berat/ Kritis	Leukemia limfoblastik akut dan intususepsi	CRP secara signifikan lebih tinggi pada kelompok II (berat) dan III (kritis) dibandingkan kelompok I (sedang) (p<0,001)	-	-
Graff K et al, 2021	Studi kohort retrospektif	15 Maret- 8 Juli 2020	Colorado	Rumah sakit tersier (<i>standard ward</i> , PICU, dan NICU)	454	0-23 tahun	Kritis dan non-kritis	Penyakit pernapasan, penyakit gastrointestinal, gangguan endokrin, diabetes/predia- betes, penyakit jantung, penyakit neurologis, gangguan imun, gangguan psikiatri, dan prematuritas	Peningkatan CRP dikaitkan dengan kebutuhan perawatan kritis (p=0,02)	Peningkatan D-dimer tidak memiliki hubungan signifikan dengan keparahan penyakit (p=0,1)	-

Saleh N et al, 2021	Studi kohort prospektif	1 Maret-30 Desember 2020	Mesir	Rumah sakit tersier (<i>standard ward</i> dan PICU)	398	0-18 tahun	Berat dan non-berat	Epilepsi, immune thrombocytopenic purpura, gangguan ginjal, penyakit neurodegeneratif, <i>Arnold Chiari syndrome</i> , <i>Guillain barre syndrome</i> , defisiensi G6PD, thalassemia, dyskeratosis kongenital	Anak dengan COVID-19 berat memiliki CRP yang lebih tinggi dibandingkan COVID-19 tidak berat (p=0,03)	Anak dengan COVID-19 berat memiliki D-dimer yang lebih tinggi dibandingkan COVID-19 ringan (p=0,04)	-
Aykac K et al, 2021	Studi kohort retrospektif	12 April-25 Oktober 2020	Turki	<i>Teaching hospital</i>	518	3-17 tahun	Asimtomatik/ Ringan/ Sedang/ Berat	Ada, tetapi tidak dijelaskan	CRP meningkat secara signifikan pada kelompok <i>severe/critical</i> (p=0,001)	-	LDH meningkat secara signifikan pada kelompok <i>severe/critical</i> (p=0,001)
Jat K et al, 2021	Studi kohort retrospektif	Maret-November 2020	India	5 pusat institusi medis	402	2-11 tahun	Asimtomatik/ Ringan/ Sedang/ Berat	Penyakit jantung, leukemia, penyakit gastrointestinal, keganasan, penyakit ginjal, penyakit hematologis, gangguan sistem saraf pusat, penyakit reumatologis, gangguan pernapasan, dan immunodefisiensi	CRP meningkat secara signifikan pada COVID-19 berat (p=0,005)	Ditemukan sedikit peningkatan D-dimer tetapi tidak signifikan pada COVID-19 berat (p=0,435)	LDH meningkat secara signifikan pada COVID-19 berat (p=0,037)

Catatan: CRP, *C-reactive protein*; LDH, *Lactate dehydrogenase*; MIS-C, *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*; ICU, *Intensive Care Unit*; PICU, *Pediatric Intensive Care Unit*; G6PD, *Glucose-6-phosphate deficiency*

3.2.1 C-reactive protein (CRP)

C-reactive protein (CRP) merupakan protein fase akut yang berfungsi sebagai penanda awal inflamasi atau infeksi.^[19] CRP memiliki peran penting dalam resistensi *host* terhadap patogen invasif dan peradangan.^[20] Dalam keadaan infeksi atau inflamasi, CRP akan berikatan dengan fosfokolin dari patogen dan membran sel *host* untuk membantu fagositosis dan pembunuhan patogen.^[21] CRP telah digunakan sebagai prediktor dalam beberapa penelitian COVID-19 sebelumnya^[22–24], dan pada perkembangan penyakit pada MERS, influenza, dan pneumonia komunitas.^[8,25,26]

Kadar CRP yang terdeteksi pada pasien COVID-19 sangat penting dalam menilai tingkat keparahan penyakit.^[22,27,28] Nilai *cut-off* yang digunakan untuk menentukan peningkatan serum CRP sangat bervariasi antar studi. Dalam sebuah meta-analisis, *cut-off* CRP >10 mg/L telah terbukti menjadi prediktor luaran yang buruk pada COVID-19, dengan sensitivitas 51% dan spesifisitas 88%.^[29] Konsentrasi CRP dapat mencerminkan tingkat keparahan penyakit dan besarnya respons inflamasi akut.^[21] Selain itu, CRP juga berkorelasi dengan gagal napas akut pada pasien COVID-19 dewasa.^[30]

Pasien anak COVID-19 yang simptomatik berisiko untuk mengalami penyakit kritis dan memerlukan perawatan intensif.^[31] Penyakit kritis pada anak dapat dengan cepat berkembang menjadi ensefalopati, infark miokard atau gagal jantung, disfungsi koagulasi, dan gagal ginjal akut.^[32] Pasien dengan infeksi COVID-19 kritis akan dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU), kecuali jika dikontraindikasikan.^[33] Indikasi perawatan *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) yang paling umum adalah hipoksia dan ketidakstabilan hemodinamik.^[32] Studi oleh Graff et al^[34] menemukan bahwa anak-anak dengan COVID-19 yang membutuhkan perawatan intensif cenderung memiliki jumlah CRP yang lebih tinggi. Untuk setiap peningkatan 1 unit CRP, kebutuhan perawatan kritis meningkat sebesar 1,2 (OR=1,2; p=0,02).^[34] Temuan ini sesuai dengan studi oleh Chao et al^[35], Swann et al^[36], dan Fisler et al.^[31] Ketiga studi tersebut sepakat bahwa kadar CRP ditemukan lebih tinggi pada anak yang dirawat di ICU.^[31,35,36] Swann et al menemukan bahwa pasien anak yang

membutuhkan perawatan kritis memiliki kadar CRP yang lebih tinggi daripada anak yang dirawat di ruang biasa (p<0,001).^[36] Sejalan dengan itu, Fisler G et al melaporkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dari kadar CRP pada pasien anak yang dirawat di PICU dibandingkan yang tidak (p=0,005).^[31]

Studi oleh Lu et al^[37], Aykac et al^[38], dan Garazzino et al^[39] juga menunjukkan bahwa terdapat peningkatan CRP yang bermakna pada COVID-19 berat/kritis. Penelitian oleh Lu et al menyatakan bahwa kadar CRP ditemukan lebih tinggi pada grup II (berat) dan III (kritis) daripada kelompok I (sedang), dengan rerata tertinggi ada pada kelompok II (p<0,001).^[37] Studi oleh Aykac et al juga melaporkan bahwa pada kelompok *severe/critical*, sebanyak 70% pasien mengalami peningkatan kadar CRP (p=0,001).^[38] Hasil ini sesuai dengan penelitian oleh Garazzino et al yang menemukan bahwa pasien anak yang membutuhkan dukungan ventilasi dan mengalami MIS-C (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*) lebih mungkin memiliki tingkat CRP yang tinggi dibandingkan dengan anak-anak dengan penyakit ringan-sedang atau pneumonia (p<0,005).^[39] Anak-anak dengan COVID-19 yang memiliki manifestasi klinis demam persisten, ruam, konjungtivitis, dan gejala kardiovaskular dan gastrointestinal disebut sebagai *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* (MIS-C).^[40] Berdasarkan WHO, CRP dan prokalsitonin merupakan prediktor independen untuk diagnosis MIS-C.^[41]

Hasil yang serupa juga diungkapkan oleh Saleh et al^[42] dan Jat et al^[43] yang menemukan bahwa kadar CRP meningkat pada anak dengan COVID-19 berat. Studi oleh Saleh et al menyatakan bahwa kelompok II (*severe*) memiliki kadar CRP yang lebih tinggi daripada kelompok I (*non-severe*) (p=0,03).^[42] Studi oleh Jat et al juga melaporkan bahwa kadar CRP mengalami peningkatan yang bermakna pada COVID-19 berat (p=0,005).^[43] Selaras dengan itu, studi oleh Storch-de-Gracia et al^[44] menunjukkan bahwa kadar CRP secara signifikan lebih tinggi pada anak-anak yang mengalami komplikasi, dengan komplikasi tersering adalah gagal jantung akut (p<0,001). Hanya 1 studi yang menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara peningkatan CRP dengan keparahan penyakit, yakni studi oleh Qiu et

al.^[45] Perbedaan hasil ini disebabkan karena ukuran sampel pada studi tersebut sedikit sehingga kurang menggambarkan karakter populasi secara persis.

3.2.2 D-dimer

Peningkatan kadar D-dimer sangat sering ditemukan pada pasien dewasa dengan COVID-19.^[46] D-dimer yang tersusun dari dua fragmen D dari fibrin dibentuk oleh aktivasi enzim plasmin.^[47] Beberapa penelitian melaporkan peningkatan kadar D-dimer pada pasien pneumonia, yang menunjukkan indikasi adanya hiperkoagulasi darah dan trombosis.^[48] Tes D-dimer biasanya digunakan dalam praktik klinis untuk menyingkirkan diagnosis trombosis vena dalam dan emboli paru serta mengonfirmasi diagnosis koagulasi intravaskular diseminata (DIC).^[49]

Pada percobaan model tikus dengan penyakit SARS-CoV, terdapat peningkatan aktivitas urokinase yang menyebabkan hiperfibrinolisis melalui peningkatan pembelahan plasminogen menjadi plasmin aktif sehingga menyebabkan kerusakan alveolar difus dan cedera paru akut.^[50] Penelitian terbaru mengenai perubahan laboratorium pada pasien COVID-19 telah mencatat bahwa peningkatan D-dimer mungkin terkait dengan perkembangan penyakit COVID-19.^[51] Namun, kajian sistematis ini menunjukkan hasil yang bervariasi. Studi oleh Saleh et al menemukan bahwa keparahan COVID-19 secara signifikan lebih tinggi pada anak-anak dengan tingkat D-dimer yang lebih tinggi ($p=0,04$).^[42] Temuan ini diperkuat dengan hasil studi oleh Qiu et al yang menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara keparahan penyakit COVID-19 pada anak dengan peningkatan D-dimer ($p=0,028$).^[45] Hal ini sejalan dengan studi oleh Storch-de-Gracia et al yang menemukan peningkatan D-dimer yang signifikan pada anak-anak dengan komplikasi ($p<0,001$).^[44] Hasil yang serupa juga ditunjukkan oleh penelitian lain pada orang dewasa yang menemukan bahwa nilai D-dimer pada pasien yang meninggal akibat COVID-19 mencapai 9 kali lipat lebih tinggi dibandingkan pasien yang sembuh.^[52]

Meskipun begitu, fenomena yang berbeda diungkapkan pada studi oleh Graff et al^[34], Jat et al^[43], dan Chao et al.^[35] Studi oleh Graff et al menemukan bahwa tidak

ada hubungan yang signifikan antara peningkatan D-dimer dengan keparahan penyakit COVID-19 pada anak ($p=0,1$).^[34] Akan tetapi, peningkatan jumlah D-dimer pada anak dengan penyakit kritis di sini sangat jelas sehingga D-dimer masih dianggap bermanfaat sebagai indikator keparahan penyakit. Sementara itu, studi oleh Jat K et al menemukan hanya sedikit peningkatan D-dimer pada anak dengan COVID-19 berat tetapi tidak signifikan ($p=0,435$).^[43] Hal ini dikarenakan Jat et al mengeksklusi subjek dengan MIS-C (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*). Sedangkan, pada kondisi hiperinflamasi seperti MIS-C, D-dimer biasanya ditemukan meningkat secara signifikan. Variabilitas hasil penelitian mengenai hubungan kadar D-dimer dengan tingkat keparahan penyakit yang dibahas dalam kajian sistematis ini menunjukkan bahwa jumlah studi yang lebih banyak masih diperlukan untuk membuat rekomendasi yang konklusif.

3.2.3 Laktat dehidrogenase (LDH)

LDH adalah enzim intraseluler yang ditemukan dalam sel di hampir semua sistem organ. LDH berfungsi untuk mengatalisis interkonversi piruvat menjadi laktat dan NADH menjadi NAD⁺ secara bersamaan.^[14] Enzim ini disusun oleh dua subunit utama (subunit A dan B) yang terdapat pada manusia dalam lima isozim yang berbeda (LDH-1 dalam kardiomiosit, LDH-2 dalam sistem retikuloendotelial, LDH-3 pada pneumosit, LDH-4 di ginjal dan pankreas, dan LDH-5 di hati dan otot lurik).^[53] LDH merupakan *marker* dari berbagai keadaan inflamasi, misalnya infeksi, keganasan, infark miokard, sepsis, atau penyakit kardiopulmoner.^[54] Peningkatan LDH dapat mencerminkan kerusakan jaringan/sel dan dianggap sebagai tanda umum infeksi virus atau kerusakan paru-paru, seperti pneumonia yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Khususnya, pada pasien dengan COVID-19 berat atau penyakit interstisial paru yang parah, ditemukan peningkatan LDH yang signifikan.^[55] Hal ini sesuai dengan studi oleh Jat et al yang menunjukkan bahwa kadar LDH lebih tinggi secara signifikan pada kasus COVID-19 berat ($p=0,037$).^[43] Temuan ini juga didukung oleh Aykac et al yang menyatakan bahwa terdapat peningkatan LDH yang bermakna pada kelompok *severe/critical* ($p=0,001$).^[38]

COVID-19 dapat menyebabkan perfusi jaringan yang tidak memadai dan kegagalan multi organ melalui berbagai mekanisme yang menyebabkan peningkatan LDH. Dengan demikian, kadar LDH yang tinggi dapat digunakan sebagai *biomarker* untuk keparahan penyakit.^[56]

Namun, beberapa studi justru menunjukkan hasil yang berbeda. Studi oleh Chao et al menemukan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna dari kadar LDH pada anak yang dirawat di ruang ICU dengan yang dirawat di ruang bangsal ($p=0,84$).^[35] Storch-de-Gracia et al juga menyatakan bahwa peningkatan kadar LDH tidak signifikan pada anak-anak tanpa atau dengan komplikasi ($p=0,27$).^[44] Kesimpulan dari studi-studi di atas menunjukkan bahwa terdapat tren peningkatan LDH pada kasus COVID-19 berat, akan tetapi bukti ini bersifat lemah. Oleh sebab itu, hasilnya masih perlu dikonfirmasi melalui penelitian dengan tingkat validitas yang lebih tinggi.

3.3 Limitasi studi

Keterbatasan dari kajian sistematis ini adalah studi yang tidak tersedia naskah lengkapnya tidak dimasukkan karena gambaran keseluruhan studi tidak dapat diperoleh dari abstrak saja. Selain itu, ketersediaan pemeriksaan laboratorium untuk CRP, terutama D-dimer dan LDH, masih terbatas di Indonesia sehingga tidak selalu dapat dilakukan di fasilitas kesehatan kecuali di rumah sakit rujukan tersier. Selanjutnya, pengambilan data dari studi-studi yang terlibat dalam kajian ini dilakukan pada tahun 2020. Terjadinya mutasi *strain* virus korona dari waktu ke waktu memungkinkan adanya perbedaan dari hasil temuan laboratorium. Oleh karena itu, studi berskala besar masih diperlukan di kemudian hari untuk mengonfirmasi nilai prognosis dari *marker* CRP, D-dimer, dan LDH terhadap luaran COVID-19 pada anak.

4. KESIMPULAN

4.1 Simpulan

Kesimpulan dari kajian sistematis ini menunjukkan signifikansi dari kadar *c-reactive protein* (CRP) sebagai prediktor luaran COVID-19 pada anak. Peningkatan kadar CRP juga dikaitkan dengan kebutuhan perawatan kritis pada pasien anak. Akan tetapi, studi yang mempelajari tingkat D-dimer dan laktat dehidrogenase (LDH) sebagai prediktor keparahan COVID-

19 pada anak masih sedikit jumlahnya sehingga sulit untuk membuat rekomendasi yang kuat. Oleh karena itu, hasil kajian sistematis ini mendukung penggunaan *biomarker* CRP sebagai parameter laboratorium untuk memprediksi luaran COVID-19. Dengan demikian, diharapkan penilaian hasil laboratorium yang adekuat ini dapat membantu pengenalan risiko keparahan, serta menentukan tatalaksana yang tepat sehingga turut menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat COVID-19 pada anak.

4.2 Saran

Kami menyarankan lebih banyak penelitian yang dilakukan mengenai hasil laboratorium COVID-19 pada anak agar dapat mengonfirmasi hasil-hasil tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May;55(5):105951.
2. Satuan Tugas Penanganan COVID-19. Peta sebaran [Internet]. [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
3. Indriyani SAK, Dewi NE, Kartasasmita CB. Characteristics and outcomes of children with Covid-19: Evidence from West Nusa Tenggara Province, Indonesia. *Arch Pediatr Infect Dis* [Internet]. 2021 Jan 31 [cited 2021 Oct 13]; Available from: <https://sites.kowsarpub.com/apid/articles/111762.html>
4. Dewi R, Kaswandani N, Karyanti MR, Setyanto DB, Pudjiadi AH, Hendarto A, et al. Mortality in children with positive SARS-CoV-2 polymerase chain reaction test: Lessons learned from a tertiary referral hospital in Indonesia. *Int J Infect Dis*. 2021 Jun;107:78–85.
5. Children and COVID-19: State-level data report [Internet]. 2021 Jul 26 [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>
6. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2021 Aug 6]. Available from:

- <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/groups/families-children.html>
7. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020.
 8. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*. 2020.
 9. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020.
 10. Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, Lv J, et al. C-reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(5).
 11. Ali N. Is SARS-CoV-2 associated with liver dysfunction in COVID-19 patients? *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020;44(4):84–6.
 12. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2020;510:475–82.
 13. Yu B, Li X, Chen J, Ouyang M, Zhang H, Zhao X, et al. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;1–10.
 14. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med*. 2020;38(9):1722–6.
 15. Tiruneh FT. Clinical profile of COVID-19 in children, review of existing literatures. *Pediatr Health Med Ther*. 2020;11:385–92.
 16. Esposito S, Caramelli F, Principi N. What are the risk factors for admission to the pediatric intensive unit among pediatric patients with COVID-19? *Ital J Pediatr*. 2021 May 3;47(1):103.
 17. Zhang J, Yu M, Tong S, Liu L-Y, Tang L-V. Predictive factors for disease progression in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *J Clin Virol*. 2020.
 18. Tan L, Kang X, Ji X, Li G, Wang Q, Li Y, et al. Validation of predictors of disease severity and outcomes in COVID-19 patients: a descriptive and retrospective study. *Med N Y N*. 2020 Dec 18;1(1):128–138.
 19. Ahnach M, Zbiri S, Nejari S, Ousti F, Elkettani C. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. *J Med Biochem*. 2020 Oct 2;39(4):500–7.
 20. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect*. 2020 Jun;50(4):332–4.
 21. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J*. 2021 Jan 15;42(23):2270–9.
 22. Chen Z, Tong L, Zhou Y, Hua C, Wang W, Fu J, et al. Childhood COVID-19: a multicentre retrospective study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Sep;26(9):1260.
 23. Sun D, Zhu F, Wang C, Wu J, Liu J, Chen X, et al. Children infected with SARS-CoV-2 from family clusters. *Front Pediatr*. 2020;8:386.
 24. Ma H, Hu J, Tian J, Zhou X, Li H, Laws MT, et al. A single-center, retrospective study of COVID-19 features in children: a descriptive investigation. *BMC Med*. 2020 May 6;18:123.
 25. Xu H, Liu E, Xie J, Smyth RL, Zhou Q, Zhao R, et al. A follow-up study of children infected with SARS-CoV-2 from western China. *Ann Transl Med*. 2020 May;8(10):623.
 26. Korkmaz MF, Türe E, Dorum BA, Kılıç ZB. The epidemiological and clinical characteristics of 81 children with COVID-19 in a pandemic hospital in Turkey: an observational cohort study. *J Korean Med Sci*. 2020 Jun 29;35(25):236.
 27. Weiskopf D, Schmitz KS, Raadsen MP, Grifoni A, Okba NMA, Endeman H, et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci Immunol*. 2020 Jun 26;5(48):2071.
 28. Bilgir O, Bilgir F, Calan M, Calan OG, Yuksel A. Comparison of pre- and post-levothyroxine high-sensitivity c-reactive protein and fetuin-a levels in subclinical hypothyroidism. *Clinics*. 2015 Feb;70(2):97–101.

29. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020 Jan 1;14:6.
30. Fan L, Li D, Xue H, Zhang L, Liu Z, Zhang B, et al. Progress and prospect on imaging diagnosis of COVID-19. *Chin J Acad Radiol*. 2020 Mar 18;1–10.
31. Fisler G, Izard SM, Shah S, Lewis D, Kainth MK, Hagmann SHF, et al. Characteristics and risk factors associated with critical illness in pediatric COVID-19. *Ann Intensive Care*. 2020 Dec 19;10(1):171.
32. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *J Emerg Med*. 2020 Apr;58(4):712–3.
33. Thomson RJ, Hunter J, Dutton J, Schneider J, Khosravi M, Casement A, et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit in London: A prospective observational cohort study. *PLoS ONE*. 2020 Dec 15;15(12):2.
34. Graff K, Smith C, Silveira L, Jung S, Curran-Hays S, Jarjour J, et al. Risk factors for severe COVID-19 in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Apr 1;40(4):137–45.
35. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Weingarten J, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 at a tertiary care medical center in New York city. *J Pediatr*. 2020 Aug 1;223:14–19.
36. Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *The BMJ*. 2020 Aug 27;370:3249.
37. Lu W, Yang L, Li X, Sun M, Zhang A, Qi S, et al. Early immune responses and prognostic factors in children with COVID-19: a single-center retrospective analysis. *BMC Pediatr*. 2021 Apr 17;21(1):181.
38. Aykac K, Yayla BCC, Ozsurekci Y, Evren K, Oygur PD, Gurlevik SL, et al. The association of viral load and disease severity in children with COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(5):3077–83.
39. Garazzino S, Lo Vecchio A, Pierantoni L, Calò Carducci F, Marchetti F, Meini A, et al. Epidemiology, clinical features and prognostic factors of pediatric SARS-CoV-2 infection: results from an Italian multicenter study. *SSRN Electron J* [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 6]; Available from: <https://www.ssrn.com/abstract=3731450>
40. Ozsurekci Y, Gurlevik S, Kesici S, Akca UK, Oygur PD, Aykac K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Turkey: first report from the Eastern Mediterranean. *Clin Rheumatol*. 2021 Feb 12;1–11.
41. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Oct 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
42. Saleh NY, Aboelghar HM, Salem SS, Ibrahim RA, Khalil FO, Abdelgawad AS, et al. The severity and atypical presentations of COVID-19 infection in pediatrics. *BMC Pediatr*. 2021 Mar 25;21(1):144.
43. Jat KR, Sankar J, Das RR, Ratageri VH, Choudhary B, Bhat JI, et al. Clinical profile and risk factors for severe disease in 402 children hospitalized with SARS-CoV-2 from India: collaborative Indian pediatric COVID study group. *J Trop Pediatr* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2021 Aug 6];67(3). Available from: <https://doi.org/10.1093/tropej/fmab048>
44. Storch-de-Gracia P, Leoz-Gordillo I, Andina D, Flores P, Villalobos E, Escalada-Pellitero S, et al. Clinical spectrum and risk factors for complicated disease course in children admitted with SARS-CoV-2 infection. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020 Nov 1;93(5):323–33.
45. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun;20(6):689–96.

46. Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An up-to-date review. *Front Pediatr* [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 6];0. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.607647/full#T2>
47. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2020 Nov 1;13(11):1265–75.
48. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M, et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respir Res*. 2020 Jul 3;21(1):169.
49. Halaby R, Popma CJ, Cohen A, Chi G, Zacarkim MR, Romero G, et al. D-Dimer elevation and adverse outcomes. *J Thromb Thrombolysis*. 2015 Jan;39(1):55–9.
50. Gralinski LE, Bankhead A, Jeng S, Menachery VD, Proll S, Belisle SE, et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio*. 2013 Aug 6;4(4):271.
51. Yu H-H, Qin C, Chen M, Wang W, Tian D-S. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Nov;195:219–25.
52. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
53. Martinez-Outschoorn UE, Prisco M, Ertel A, Tsigos A, Lin Z, Pavlides S, et al. Ketones and lactate increase cancer cell “stemness”, driving recurrence, metastasis and poor clinical outcome in breast cancer. *Cell Cycle*. 2011 Apr 15;10(8):1271–86.
54. Szarpak L, Ruetzler K, Safiejko K, Hampel M, Pruc M, Kanczuga - Koda L, et al. Lactate dehydrogenase level as a COVID-19 severity marker. *Am J Emerg Med*. 2021 Jul;45:638–9.
55. Bartziokas K, Kostikas K. Lactate dehydrogenase, COVID-19 and mortality. *Med Clin (Barc)*. 2021 Jan 8;156(1):37.
56. Martha JW, Wibowo A, Pranata R. Prognostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J* [Internet]. 2021 Jan 14 [cited 2021 Aug 2]; Available from: <https://pmj.bmj.com/content/early/2021/01/14/postgradmedj-2020-139542>.

Lampiran

Tabel 2. Penilaian Kualitas Studi.

Non-RCT studies (Newcastle-Ottawa Scale)													
Categories	Item No.	Quality assessment criteria	Graff K et al, 2021	Garazzino S et al, 2021	Saleh N et al, 2021	Lu W et al, 2021	Jat K et al, 2021	Aykac K et al, 2021	Qiu H et al, 2020	Chao J et al, 2020	Storch-de-Gracia et al, 2020	Swann O et al, 2020	Fisler G et al, 2020
Selection	1	Representativeness of the intervention cohort	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	-	-	✓	✓
	2	Selection of the non-intervention cohort	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	3	Ascertainment of intervention	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	4	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Selection (for case-control studies)	5	Is the case definition adequate?											
	6	Representativeness of the cases											
	7	Selection of controls											
	8	Definition of controls											
Comparability	9	Study controls for one most important factor	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	10	Study controls for any additional factor	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Comparability (for case-control studies)	11	Study controls for one most important factor											
	12	Study controls for any additional factor											
Outcome	13	Assessment of outcome	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	14	Was follow-up long enough for outcomes to occur?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	15	Adequacy of follow up of cohorts	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓
Exposure (for case-control studies)	16	Ascertainments of exposure											
	17	Same method of ascertainment for cases and controls											
	18	Non-response rate											
Overall Quality Score (Maximum = 9)			9	9	9	9	8	9	8	8	8	8	9

SOMAScan PROTEOMIC ASSAY Teknologi Mutakhir dan Inovatif dalam Deteksi Dini *Asbestos-Related Malignant Pleural Mesothelioma*

Yemima P,¹ Catherine Laura Johansyah,¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

ABSTRAK

Korespondensi:

Catherine Laura Johansyah

Email Korespondensi:

catherinelaurajohansyah@yahoo.com

Riwayat Artikel

Diterima: 15 Agustus 2021

Selesai revisi: 21 Oktober 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.477

Pendahuluan: Asbes, sebagai polutan udara, telah dikaitkan sebagai penyebab kanker pleura sejak tahun 1930 dan jumlah kasus terus meningkat seiring dengan meningkatnya penggunaan asbes dalam bidang industri. *Asbestos-Related Malignant Pleural Mesothelioma* (MPM) merupakan neoplasma pleura primer yang disebabkan oleh paparan asbes, memiliki tingkat keganasan yang tinggi, dan memiliki tantangan dalam diagnostik sehingga prognosis MPM cenderung lebih buruk dari neoplasma lainnya. Oleh karena itu, diperlukan deteksi dini bagi kelompok risiko tinggi terpapar asbes agar dapat menurunkan risiko morbiditas dan mortalitas dari MPM. Studi literatur ini bertujuan untuk meninjau sebuah alat SOMAscan Proteomic Assay sebagai teknologi mutakhir dan inovatif dalam deteksi dini MPM.

Metode: Literatur ini ditulis dengan metode studi pustaka yang menggunakan jurnal ilmiah dari beberapa *database*, seperti Science Direct dan PubMed.

Pembahasan: SOMAscan Proteomic Assay merupakan teknologi proteomik multipleks berbasis aptamer yang mampu mendeteksi biomarker protein. Alat ini menggunakan 13 jenis protein berbasis serum dengan sensitivitas dan spesifisitas sebesar 94%/92% dan akurasi 92% untuk mendeteksi kanker mesotelioma pada populasi risiko tinggi terpapar asbes. Sensitivitas dari alat ini untuk mendeteksi MPM akan semakin tinggi berkorelasi dengan meningkatnya stadium patologi, yaitu 77% pada stadium I, 93% pada stadium II, 96% pada stadium III dan IV.

Simpulan: Dengan kemampuan akurasi yang tinggi pada stadium awal maka SOMAscan Proteomic Assay merupakan alat yang menjanjikan untuk mendiagnosis MPM lebih dini sehingga memiliki peluang lebih besar untuk keberhasilan terapi multimodalitas serta prognosis yang lebih baik.

Kata Kunci: *Asbestos, Malignant pleural mesothelioma, SOMAscan proteomic assay*

SOMAScan PROTEOMIC ASSAY

Advanced and Innovative Technology in Early Detection of Asbestos-Related Malignant Pleural Mesothelioma

ABSTRACT

Introduction: Asbestos, as an air pollutant, has been a cause of pleural disease since 1930 with number of cases increasing along with the use of asbestos in industry. Asbestos-Related Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) is a primary pleural neoplasm caused by asbestos exposure, which has high malignancy rate and diagnostic challenges so that the prognosis of MPM tends to be worse than other neoplasms. Therefore, an early detection is needed for high-risk groups exposed to asbestos in order to reduce the risk of morbidity and mortality from MPM. This literature study aims to review a SOMAScan Proteomic Assay tool as a cutting-edge and innovative technology for early detection of MPM.

Methods: This literature was written using the literature study method using scientific journals from some database, such as Science Direct and PubMed.

Discussion: SOMAScan Proteomic Assay is an aptamer-based multiplex proteomic technology capable of detecting protein biomarkers. This tool uses 13 types of serum-based proteins with sensitivity and specificity of 94%/92% and an accuracy of 92% to detect mesothelioma cancer in high-risk populations exposed to asbestos. The sensitivity of this tool to detect MPM will be correlating even more the higher pathological stage is, 77% for stadium I, 93% for stadium II, 96% for stadium III and IV.

Conclusion: With high accuracy in the early stages, the SOMAScan Proteomic Assay is a promising tool for early diagnosis of MPM so that it has a greater chance of successful multimodality therapy with better prognosis.

Keywords: Asbestos, Malignant pleural mesothelioma, SOMAScan proteomic assay

1. PENDAHULUAN

Asbes adalah mineral alami yang bersifat tahan terhadap panas, listrik dan korosi. Sifat ini membuat asbes berguna bagi dunia industri namun juga menyebabkan paparan asbes menjadi sangat beracun. Secara global, produksi asbes diperkirakan sekitar 2 juta ton per tahun. Sekitar 90% produksi asbes berasal dari empat negara yaitu Rusia, Cina, Brasil dan Kazakhstan. Diperkirakan 50% dari total asbes digunakan oleh dua negara yaitu Cina dan India, diikuti oleh Brazil, Indonesia dan Rusia.^[1] World Health Organization (WHO) memperkirakan sekitar 125 juta orang terpapar asbes saat bekerja yang mengakibatkan 107 ribu kematian dan 1.5 juta *Disability-Adjusted Life Years* (DALY).^[2]

Paparan jangka panjang dari inhalasi asbes dapat menyebabkan kanker paru jenis mesothelioma yaitu *Malignant Pleural Mesothelioma* (MPM).

Menggunakan data tahun 2015, di seluruh dunia diperkirakan ada 258.078 hingga 304.841 kematian akibat paparan asbes dan 32.373 hingga 38.400 kematian diantaranya disebabkan oleh kanker mesotelioma. Di Indonesia, asbes telah diimport sejak tahun 1950, dan baru-baru ini masuk sebagai 5 besar negara pengimpor asbes. Dalam 10 tahun terakhir, lebih dari 1 juta ton asbes masuk ke Indonesia, dan dipakai sebagai bahan baku pembuatan atap, semen, plafon, partisi, rem, serta tekstil tahan panas. Konsumsi asbes meningkat dari 20.000 ton ditahun 1980 menjadi 50.000 ton ditahun 1990 dan terus mengalami peningkatan menjadi 150.000 ton ditahun 2000. Berdasarkan jumlah asbes yang dikonsumsi pada tahun 2017, WHO memperkirakan akan ada sekitar 1000 kasus kanker paru dan 400 kasus diantaranya adalah kanker mesothelioma.^[3]

MPM merupakan penyakit yang relatif jarang terdiagnosis dan hampir selalu disebabkan oleh paparan asbes. Karena sulitnya diagnosis, kebanyakan pasien datang ke layanan kesehatan pada stadium lanjut dimana kemungkinan pasien untuk sembuh sangat rendah. Untuk meningkatkan pengawasan dan deteksi kanker mesotelioma, populasi berisiko tinggi perlu melakukan deteksi dini yang non-invasif dan relatif lebih murah. Salah satu alat yang memenuhi kriteria tersebut adalah SOMAscan Proteomic Assay. Alat ini merupakan sebuah teknologi yang menggunakan 13 jenis protein berbasis serum untuk mendeteksi kanker mesotelioma pada populasi terpajan asbes.^[4]

Di Indonesia, asbes menjadi polusi udara yang banyak ditemukan dan angka kejadian *Asbestos Related-Malignant Pleural Mesothelioma* yang terus meningkat serta sulitnya diagnosis, penulis melakukan studi literatur tentang potensi SOMAscan Proteomic Assay, sebuah alat yang diharapkan dapat menjadi teknologi mutakhir dan inovatif dalam deteksi dini kanker mesotelioma paru.

2. METODE

Proses pencarian sumber dilakukan dengan menggunakan jurnal ilmiah dari beberapa *database*, seperti Science Direct dan PubMed. Sumber literatur yang digunakan dalam pembahasan materi dasar terkait asbes, kanker mesotelioma, dan SOMAscan proteomic assay diadopsi dari jurnal-jurnal internasional yang sesuai dengan topik bahasan. Kata kunci yang digunakan adalah *asbestos*, *malignant pleural mesothelioma*, dan SOMAscan proteomic assay. Dengan kata kunci tersebut, dilakukan reduksi dengan menggunakan kriteria eksklusi yang ditetapkan penulis, yaitu tahun terbit literatur tidak lebih dari 10 tahun terakhir dan jurnal memiliki kesesuaian antara judul literatur dengan topik yang dibahas sehingga menyisakan 26 literatur yang akan disarikan dalam *literature review* ini.

3. PEMBAHASAN

3.1 *Asbestos-Related Malignant Pleural Mesothelioma*

Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) merupakan tumor regional agresif di rongga dada (pleura). Tumor ini mewakili 80% dari kasus mesothelioma.^[5] MPM termasuk dalam neoplasma pleura primer yang memiliki tingkat keganasan yang tinggi, dan memiliki tantangan dalam diagnostik sehingga prognosis MPM cenderung lebih buruk dari neoplasma lainnya.^[6]

Gejala yang ditimbulkan MPM menunjukkan adanya perluasan dari penyakit ini, termasuk adanya sesak napas dan nyeri dada yang timbul. Kecurigaan terhadap MPM dapat ditegakkan pada pasien dengan efusi pleura yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya dan nyeri pleura, dengan riwayat paparan asbes.^[7] Sebagian besar kasus MPM dikaitkan dengan adanya paparan dari asbes, dimana asbes menjadi etiologi utama dari MPM dengan angka kasus sebesar 70% dari total kasus MPM, bersama dengan mutasi gen. Perubahan gen tertentu dapat membuat orang menjadi lebih rentan terhadap kanker mesotelioma. Terdapat penelitian yang memaparkan bahwa pada pasien mesotelioma terdapat satu kromosom 22 yang hilang. Terdapat juga keanehan kromosom lain yang teridentifikasi termasuk penghapusan pada lengan kromosom 3p, 1p, 6q, dan 9q.^[5,8]

Awal dari MPM ini adalah pada saat inhalasi asbes, dimana terjadi interaksi serat asbes dengan *Human Mesothelial Cells* (HMC). Adanya radikal bebas oksigen dari serat asbes yang terlepas akan di fagosit oleh makrofag, sehingga DNA intra-seluler rusak dan terjadi perbaikan abnormal. Timbulnya peradangan bergantung pada ukuran, lama paparan, dan jenis deposit di area yang berbeda. Peradangan ini mengarah pada aktivasi *Nuclear Factor-kappa B* (NF- κ B), yang mempengaruhi kelangsungan hidup dan proliferasi HMC parietal hingga pensinyalan molekuler, seperti aktivasi onkogen, hilangnya gen penekan tumor, dan kerusakan DNA. Gen penekan tumor yang mengalami mutasi/inaktivasi pada kasus MPM diduga *germline* pada protein terkait *Breast Cancer Gene 1* (BRCA1) atau *BRCA1-associated Protein 1* (BAP1), gen penekan tumor

yang terletak pada kromosom 3p21.3.^[5,9]

Prosedur diagnostik MPM sulit ditegakkan pada stadium awal, namun standar dalam skrining awal MPM adalah melalui pencitraan yang mahal dan menyebabkan pasien terpapar radiasi dosis tinggi setiap tahun, seperti rontgen dada, CT scan dada dan perut atas, PET atau MRI untuk melihat perluasan dari MPM. Selain biayanya yang relatif mahal, tingginya angka temuan pencitraan insidental memerlukan tindakan pemeriksaan lanjutan untuk kondisi yang sebenarnya non-malignan dapat menyebabkan prosedur invasif yang tidak perlu, meningkatkan kecemasan pasien serta tambahan biaya untuk pemeriksaan lanjutan tersebut.^[4]

Selain itu, dapat juga dengan melakukan prosedur invasif dengan spesimen untuk diagnosis histologis dan biomolekuler definitif. Manifestasi klinis awal MPM kurang jelas dan nonspesifik sehingga prognosisnya buruk dan umumnya baru dapat terdiagnosis pada stadium lanjut. Hanya sekitar 5% pasien yang dapat bertahan hidup lebih dari 5 tahun sejak terdiagnosis MPM. **Gambar 1** merupakan foto toraks pasien MPM yang sangat agresif dan cepat dalam perkembangannya.^[7]

Selain pemeriksaan standar yang telah dibahas, dibutuhkan alat skrining yang sensitif dan non invasif yang memungkinkan deteksi dini MPM. Biomarker seperti darah dan cairan pleura akhir-akhir ini digunakan dalam aspek manajemen klinis MPM yang diukur dengan tes *immuno-enzymatic* berbasis ELISA. Tetapi, sebagian besar komponen ini kurang memiliki sensitivitas maupun spesifisitas yang memadai dalam membedakan pasien MPM akibat terpapar asbestos dengan penyakit jinak terkait asbestos^[10]. Sedangkan prosedur diagnostik lini pertama untuk MPM, setelah penilaian gejala klinis dan pencitraan adalah dengan melakukan biopsi, termasuk di dalamnya *biopsi jarum blind* perkutaneus, *biopsi Fine Needle Aspiration* (FNA), *biopsi imaging-guided core*, *biopsi Video-Assisted Thoracoscopy* (VAT)-*guided* dan *thoracotomy*. Namun pemeriksaan-

pemeriksaan tersebut memiliki keterbatasan serta kontaindikasi pada beberapa keadaan seperti pada pasien dengan gangguan pernafasan akibat efusi karena bersifat invasif.^[11,12]

Interval waktu antara paparan asbes dan perkembangan MPM berkisar antara 25-71 tahun, namun seringkali berakibat fatal dalam satu tahun setelah diagnosis. Kesenjangan waktu yang cukup lama antara paparan asbes dan MPM membutuhkan deteksi dini pada populasi berisiko tinggi dengan tujuan untuk mendeteksi penyakit lebih awal agar dapat segera diterapi. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu teknologi yang dapat mendiagnosis MPM pada stadium dini yang relatif murah, non-invasif, dengan efek samping minimal dan akurat agar dapat menekan angka morbiditas dan mortalitas dari MPM. Salah satu teknologi yang beberapa tahun terakhir ini sedang dikembangkan oleh para peneliti adalah SOMAscan Proteomic Assay.^[13]

3.2 SOMAscan Proteomic Assay: Alat Deteksi Dini Kanker Mesotelioma

SOMAscan Proteomic Assay (SOMALogic, Inc.; Boulder, CO, USA) merupakan teknologi proteomik multipleks berbasis aptamer yang mampu mendeteksi protein dengan menggunakan *Slow Off-Rate Modified Aptamers* (SOMAmer).^[14,15,16]

Kuantifikasi biomarker protein dalam suatu sistem multipleks merupakan suatu tantangan, namun karena sensitivitas, spesifisitas dan rentang dinamis yang sangat tinggi maka mempelajari proteomik manusia yang terdiri atas sekitar 20.000 protein, merupakan suatu hal yang penting. Teknologi proteomik telah berkembang pesat dalam beberapa tahun terakhir dan memiliki potensi untuk digunakan dalam penemuan biomarker. Salah satu teknologi tersebut adalah SOMAscan^[17].

Media proteomik ini mampu melakukan analisis kuantitatif terhadap 1.300-5.000 protein per sampel secara bersamaan. Aptamer adalah molekul DNA atau RNA pendek yang dapat mengikat protein dengan afinitas rendah. Aptamer sensitif terhadap degradasi nuklease, tetapi modifikasi hidrofobik pada nukleotida deoksiuridin

mampu meningkatkan resistensi DNase.^[16,18,19]

Modified-single-stranded

aptamers, atau *SOMAmers* telah diuji terhadap protein yang ditargetkan melalui teknik yang disebut *Selected Evolution Of Ligands By Exponential Enrichment (SELEX)*. Hanya aptamer dengan tingkat disosiasi lambat (>30 menit) yang akan digunakan lebih lanjut untuk meminimalkan interaksi pengikatan nonspesifik. Oleh karena itu, *SOMAmers* sangat spesifik untuk epitop dan residu pada banyak protein manusia.^[18]

Kunci dari teknologi ini adalah penggunaan aptamer modifikasi laju lambat yang mengandung nukleotida termodifikasi secara kimiawi. Ini memberikan stabilitas yang lebih besar, rentang target yang lebih luas, dan peningkatan afinitas untuk protein target. Media ini telah digunakan pada spesimen plasma dari pasien dengan penyakit ginjal kronis, kanker paru atau mesotelioma, pasien alzheimer maupun pada cairan serebrospinal.^[15,20]

Ostroff et al., menganalisa 259 sampel serum dari empat *biorepositories* MPM independen. 159 sampel dibagi menjadi dua kelompok, 75% untuk *training and cross-validation* (60 kasus/60 kontrol) dan 25% untuk *blinded verification* (19 kasus/20 kontrol). 100 sampel lainnya digunakan untuk *blinded independent validation* (38 kasus/62 kontrol). Dari 259 sampel, 117

sampel berasal dari pasien MPM dan 142 sampel berasal dari pasien berisiko tinggi, dimana 94% diantaranya memiliki riwayat terpapar asbes dan 6% sisanya merupakan sampel kontrol yang berasal dari individu yang bekerja sebagai guru, insinyur yang bukan merupakan risiko tinggi, dan pekerja pembangkit listrik tenaga nuklir. Mereka berpartisipasi dalam skrining karena hubungan mereka dengan orang lain yang berisiko tinggi. Sepertiga dari kasus MPM berada pada stadium I atau II, dengan tujuan untuk memungkinkan penemuan biomarker potensial pada stadium dini dan kemungkinan mengidentifikasi pasien yang memiliki peluang intervensi kuratif.^[4]

Analisis *training study* mengelompokkan 64 kandidat biomarker unik. Dari biomarker potensial tersebut, dipilih *13-protein random forest classifier* dengan nilai *Area Under Curve (AUC)* 0.9960.01 pada *training study* dan 0.9860.04 pada *blinded verification*. **Tabel 1** memuat nilai sensitivitas dan spesifisitas untuk *training, verification* dan *validation study*. Sensitivitas dan spesifisitas adalah 97%/92% pada *training study* dan 90% dan 95% pada *blinded verification*. Pada *independent blinded validation set*, nilai akurasi ini adalah *AUC* 0.9560.04, dan sensitivitas/spesifisitas adalah 90%/89%. Sensitivitas dan spesifisitas gabungan untuk semua sampel adalah 94%/92% dengan akurasi 92%.^[4]

Tabel 1. Nilai sensitivitas, spesifitas dan akurasi pada studi *training*, verifikasi dan validasi.^[4]

Studi	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Akurasi (%)
<i>Training</i>	96,7 (92,1-100,0)	91,7 (84,7-98,7)	94,2 (90,0-98,4)
Verifikasi	89,5 (75,7-100,0)	95,0 (85,4-100,0)	92,3 (83,9-100,0)
Validasi	89,5 (9,7-99,2)	88,7 (80,8-96,6)	89,0 (82,9-95,1)
Kombinasi	93,2 (88,6-97,7)	90,8 (86,1-95,6)	91,9 (88,6-95,2)

Tabel 2. Diagnosis MPM berdasarkan stadium patologis dan studi kohort.^[4]

Stadium MPM	<i>Training</i>	Verifikasi	Validasi	Kombinasi
-------------	-----------------	------------	----------	-----------

I	6/7	0/1	4/5	10/13
II	10/10	4/4	11/13	25/27
III	29/30	8/9	10/10	47/49
IV	13/13	4/4	8/9	25/26
Tidak diketahui	0/0	1/1	1/1	2/2

Nilai sensitivitas ini berkorelasi dengan stadium patologi (**Tabel 2**). Secara keseluruhan 77% dari Tahap I, 93% dari Tahap II, 96% dari Tahap III dan 96% dari kasus Tahap IV terdeteksi. Sensitivitas untuk mendeteksi penyakit tahap I dan II adalah 88%, menunjukkan bahwa pengklasifikasi dapat mengidentifikasi sebagian besar MPM pada tahap yang berpotensi dapat disembuhkan dengan peluang lebih tinggi untuk keberhasilan terapi multimodalitas.^[4] **Tabel 3** dan **Gambar 2** memuat daftar kandidat ke-13 biomarker beserta angka signifikansi statistik untuk membedakan MPM dari kontrol. Sembilan biomarker lebih tinggi pada kasus MPM dan empat biomarker lebih rendah dibandingkan dengan kontrol yang terpapar asbes. Nilai protein konsisten menggambarkan stadium patologi dan keparahan penyakit.

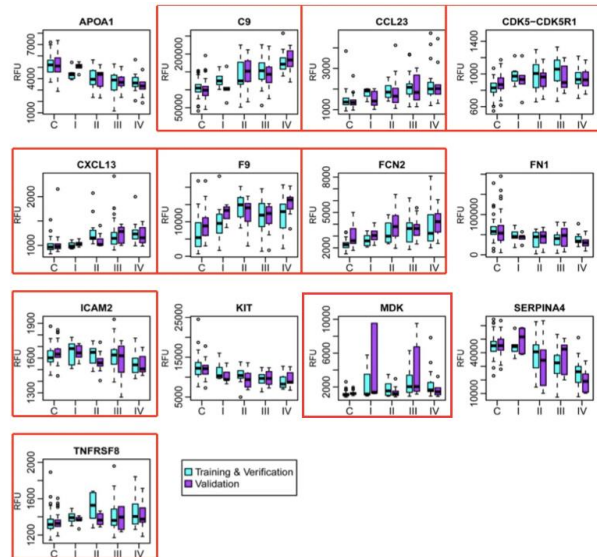
Kemampuan alat ini untuk mendeteksi MPM tidak dipengaruhi oleh terapi yang didapatkan pasien. Sepuluh pasien menerima terapi neoadjuvan, dan delapan dari mereka terdiagnosis sebagai MPM.^[4]

Dari ketiga penelitian kohort tersebut, terdapat delapan kasus negatif palsu yaitu enam kasus epitelial, satu kasus bifasik dan satu kasus campuran. Diteliti pula perbandingan antara *random forest classifier* dengan *mesothelin* yang diuji menggunakan ELISA. Hasilnya, nilai AUC pada *random forest classifier* adalah 0.99+/20.01 sedangkan nilai AUC dari uji ELISA terhadap mesotelin adalah 0.82+/20.10 (**Gambar 3**). Sensitivitas dan spesifisitas dari mesotelin adalah 66%/88% sedangkan pada *random forest classifier* adalah 91%/94%.^[4]

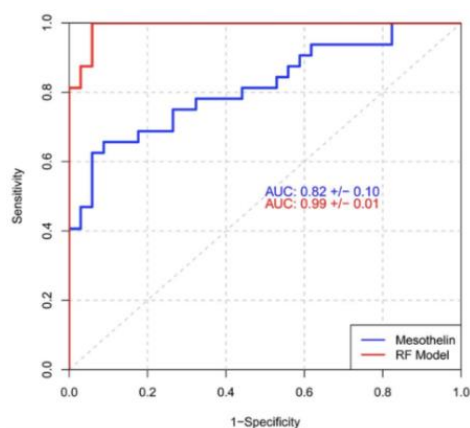
Tabel 3. Ke-13 biomarker MPM dan signifikansi statistiknya.

*Nilai yang meningkat atau menurun pada kasus MPM relatif terhadap kontrol.^[4]

Nama Gen	Target Protein	Fungsi	MM vs Asbestos	t-test p-value
APOA1	Apo A-I	Lipid transportation	Down	<0,001
C9	C9	Adaptive immune response	Up	<0,001
CCL23	Ck-b-8-1	Cellular ion homeostasis, inflammatory response	Up	<0,001
CDK5/CDK5R1	CDK5/p35	Cell morphogenesis	Up	<0,001
CSCL13	BLC	Immune system development	Up	<0,001
F9	Coagulation Factor IX	Coagulation cascade	Up	<0,001
FCN2	FCN2	Immune effector	Up	<0,001
FN1	Fibronectin	Cell morphogenesis	Down	<0,001
ICAM2	sICAM-2	Cell adhesion	Up	<0,001
KIT	SCF sR	Immune system development, receptor tyrosine kinase	Down	<0,001
MDK	Midkine	Regulation of cell division	Up	<0,001
SERPINA4	Kallistatin	Serine protease inhibitor	Down	<0,001
TNFRSF8	CD30	Regulation of cytokines & cell proliferation	Up	<0,001

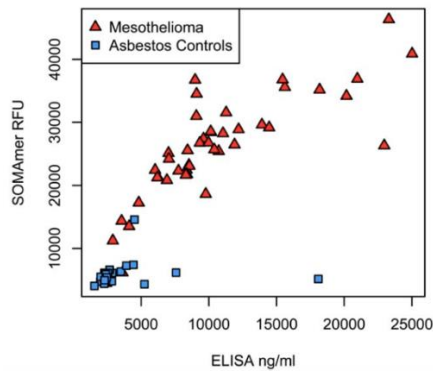


Gambar 1. Distribusi ke-13 protein biomarker berdasarkan stadium patologis. Nama biomarker yang berada pada kotak merah menandakan peningkatan kadar pada pasien MPM. Kotak biru merupakan sampel gabungan antara *training* dan *verification study*. Kotak ungu merupakan sampel dari *validation study*. Distribusi *Relative Fluorescence Unit* (RFU) ditampilkan secara terpisah untuk tahap kontrol (C) dan stadium penyakit (I-IV) untuk mengilustrasikan perubahan kadar biomarker pada setiap stadium. APOA-1: *apolipoprotein A-1*; C9: *component-9*; CCL23: *C-C motif chemokine ligand 23*; CDK5-CDK5R1: *cyclin-dependent kinase 5-cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit 1*; CXCL13: *C-X-C motif chemokine ligand 13*; F9: *coagulation factor IX*; FCN2: *ficolin 2*; FN1: *fibronectin 1*; ICAM2: *intercellular adhesion molecule 2*; KIT: *tyrosine kinase protein*; MDK: *midkine*; SERPINA4: *serpin family a member 4*; TNFRSF8: *TNF receptor superfamily member*.^[4]

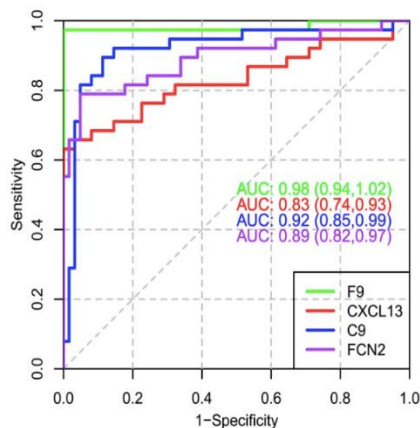


Gambar 2. Kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) antara RF model/random forest classifier dengan *mesothelin*. Kinerja random forest classifier (merah) dibandingkan dengan *mesothelin* (biru) pada 32 kasus MPM dan 34 kontrol-terpapar asbestos. Kurva ROC diplot dengan nilai yang sesuai dan interval kepercayaan 95%. AUC: *area under curve*.^[4]

Gambar 4 merupakan nilai pengukuran SOMAmers dari salah satu marker protein, FCN2 dengan kit komersial ELISA. Korelasi Spearman 0,87 menunjukkan kesesuaian yang kuat dari pengujian keduanya, terutama pada sampel MPM. Selain itu, terdapat perbedaan ekspresi dari 3 marker tambahan MPM yang ditemukan dalam penelitian ini, CXCL13, C9 dan F9 di 62 kontrol dan 38 MM dari set validasi, dengan uji ELISA komersial berbasis antibodi (**Gambar 5**).^[6]



Gambar 3. Korelasi antara SOMAmers FCN2 dengan ELISA. Pengukuran FCN2 untuk kasus MPM (segitiga merah) dan kontrol-terpapar asbes (segitiga biru) diplotkan sebagai RFU untuk SOMAmers dan ng/ml untuk ELISA. Nilai korelasi Spearman adalah 0.87^[4].



Gambar 4. Menunjukkan kurva ROC dari biomarker individu terhadap MPM yang diuji menggunakan ELISA. Nilai AUC dan interval kepercayaan sebesar 95% untuk F9 (hijau), CXCL13 (merah), C9 (biru), dan FCN2 (ungu) berasal dari pengukuran sampel pada studi validasi. F9 memiliki sensitivitas dan spesifisitas paling tinggi dengan nilai AUC 0.98. AUC: area under curve; F9: *coagulation factor IX*; CXCL13: *C-X-C motif chemokine ligand 13*; C9: *component-9*; FCN2: *ficolin 2*.^[4]

Temuan awal Ostroff et al., mengusulkan beberapa calon biomarker baru untuk diagnosis dan perkembangan penyakit. Validasi lebih lanjut dalam kelompok yang lebih besar dan homogen diperlukan melalui eksperimen tambahan. Pada eksperimen ini, jumlah analit yang tersedia secara komersial terbatas untuk pengujian multiplex, banyak biomarker

lain yang mungkin tidak diperiksa dalam analisis validasi peneliti. Oleh karena jumlah analit yang masih sangat terbatas tersebut, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dengan skala lebih besar untuk validasi kandidat baru serum dan diagnosis plasma dan penanda prognostik dari MPM. Percobaan ini dapat lebih ditingkatkan dengan melakukan analisis dan validasi data SOMAscan yang lebih mendalam.

4. KESIMPULAN

SOMAscan Proteomic Assay merupakan salah satu alat deteksi dini yang bisa digunakan untuk mendeteksi biomarker dari MPM menggunakan 13 jenis protein berbasis serum. Dari jurnal yang kami himpun, dapat disimpulkan bahwa sensitivitas dari alat ini untuk mendeteksi MPM akan semakin tinggi berkorelasi dengan stadium patologi. Dengan akurasi sensitivitas yang tinggi pada stadium awal, maka MPM dapat didiagnosis lebih dini sehingga memiliki peluang lebih besar untuk keberhasilan terapi multimodalitas serta prognosis yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Marsili D, Terracini B, Santana VS, Ramos-Bonilla JP, Pasetto R, Mazzeo A, et al. Prevention of Asbestos-Related Disease in Countries Currently Using Asbestos. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2016 May [cited 2021 Jan 18];13(5).
2. Leong SL, Zainudin R, Kazan-Allen L, Robinson BW. Asbestos in Asia. *Respirology*. 2015;20(4):548–55.
3. Suraya A, Nowak D, Sulistomo AW, Ghanie Icksan A, Syahrudin E, Berger U, et al. Asbestos-Related Lung Cancer: A Hospital-Based Case-Control Study in Indonesia. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Jan [cited 2021 Jan 18];17(2).
4. Ostroff RM, Mehan MR, Stewart A, Ayers D, Brody EN, Williams SA, et al. Early Detection of Malignant Pleural Mesothelioma in Asbestos-Exposed Individuals with a Noninvasive Proteomics-Based Surveillance Tool. *PLoS ONE*

- [Internet]. 2012 Oct 3 [cited 2021 Jan 18];7(10).
5. Kim CH, Tworoger SS, Stampfer MJ, Dillon ST, Gu X, Sawyer SJ, et al. Stability and reproducibility of proteomic profiles measured with an aptamer-based platform. *Sci Rep* [Internet]. 2018 May 30 [cited 2021 Jan 20];8.
 6. Iliopoulou M, Bostantzoglou C, Nenna R, Skouras VS. Asbestos and the lung: highlights of a detrimental relationship. *Breathe*. 2017 Sep;13(3):235–7.
 7. Vimercati L, Cavone D, Delfino MC, Caputi A, De Maria L, Sponselli S, et al. Asbestos Air Pollution: Description of a Mesothelioma Cluster Due to Residential Exposure from an Asbestos Cement Factory. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Apr [cited 2021 Jan 18];17(8).
 8. Klebe S, Leigh J, Henderson DW, Nurminen M. Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Jan [cited 2021 Jan 18];17(1).
 9. Wojczakowski W, Kobylarek D, Lindner J, Limphaibool N, Kaczmarek M. MicroRNAs – novel biomarkers for malignant pleural effusions. *Contemp Oncol*. 2019;23(3):133–40.
 10. Bianco A, Valente T, De Rimini ML, Sica G, Fiorelli A. Clinical diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis*. 2018 Jan;10(Suppl 2):S253–61.
 11. Jain SV, Wallen JM. Malignant Mesothelioma. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2021 Jan 19].
 12. Catino A, de Gennaro G, Di Gilio A, Facchini L, Galetta D, Palmisani J, et al. Breath Analysis: A Systematic Review of Volatile Organic Compounds (VOCs) in Diagnostic and Therapeutic Management of Pleural Mesothelioma. *Cancers* [Internet]. 2019 Jun 14 [cited 2021 Jan 19];11(6).
 13. Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, Ball H, Talbot DC, Blyth KG, et al. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev*. 2016 Dec 1;25(142):472–86.
 14. Lagniau S, Lamote K, van Meerbeeck JP, Vermaelen KY. Biomarkers for early diagnosis of malignant mesothelioma: Do we need another moonshot? *Oncotarget*. 2017 May 17;8(32):53751–62.
 15. van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D, Musk AW, Fong K, Nowak A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis*. 2013 Dec;5(6):E254–307.
 16. Dixon G, de Fonseka D, Maskell N. Pleural controversies: image guided biopsy vs. thoracoscopy for undiagnosed pleural effusions? *J Thorac Dis*. 2015 Jun;7(6):1041–51.
 17. Carbone M, Ly BH, Dodson RF, Pagano I, Morris PT, Dogan UA, et al. Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses. *J Cell Physiol*. 2012 Jan;227(1):44–58.
 18. Giudice V, Biancotto A, Wu Z, Cheung F, Candia J, Fantoni G, et al. Aptamer-based proteomics of serum and plasma in acquired aplastic anemia. *Exp Hematol*. 2018 Dec;68:38–50.
 19. Gold L, Walker JJ, Wilcox SK, Williams S. Advances in human proteomics at high scale with the SOMAscan proteomics platform. *New Biotechnol*. 2012 Jun 15;29(5):543–9.
 20. Sattlecker M, Kiddle SJ, Newhouse S, Proitsi P, Nelson S, Williams S, et al. Alzheimer's disease biomarker discovery using SOMAscan multiplexed protein technology. *Alzheimers Dement*. 2014;10(6):724–3

POTENSI INJEKSI INTRA-ARTIKULAR SEL PUNCA MESENKIMAL SEBAGAI TERAPI OSTEOARTRITIS LUTUT: TINJAUAN SISTEMATIS MENGENAI EFEKTIVITAS DAN PROFIL KEAMANAN

Vincentius Mario Yusuf,¹ Ivena Leonita,¹ Aurielle Annalicia Setiawan,¹ Muhammad Yusuf²

¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang

ABSTRAK

Korespondensi:

Vincentius Mario Yusuf

Email Korespondensi:

vincentiusmarioyusuf@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 15 Agustus 2021

Selesai revisi: 21 Oktober 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.483

Pendahuluan: Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi kronis multifaktorial (inflamasi, mekanis, metabolik) yang paling sering ditemukan terutama pada sendi lutut. Terapi OA kini masih bersifat simptomatik menggunakan NSAID dengan efek samping yang cukup berat pada penggunaan jangka panjang. Oleh karena itu, diperlukan terapi kausatif terbaru yang dapat meminimalisir efek samping dan memiliki efikasi yang tinggi. *Mesenchymal stem cells* (MSC) memiliki potensi yang menarik untuk diteliti lebih lanjut sebagai terapi OA.

Metode: Pencarian literatur dilakukan menggunakan mesin pencari PubMed, Cochrane, ScienceDirect, dan ProQuest, dengan kata kunci "knee osteoarthritis" dan "mesenchymal stem cells" dan dengan rentang publikasi dari 2011-2021. Penelitian RCT yang meneliti penggunaan injeksi MSC secara intra-artikular untuk OA lutut dimasukkan ke dalam tinjauan ini. Pengukuran hasil yang diambil meliputi *Visual Analog Scale* (VAS), *Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index* (WOMAC), hasil MRI (WORMS, volume kartilago dan ukuran defek kartilago), dan efek samping.

Pembahasan: MSC dapat meningkatkan gambaran klinis OA, dilihat melalui perbaikan skor WOMAC dan VAS secara signifikan dan perbaikan radiologis yang dilihat melalui skor WORMS, defek dan volume kartilago. MSC memiliki properti anti-inflamasi, imunomodulasi dan kemampuan stimulasi tumbuhnya sel-sel mirip kartilago yang dapat membantu penyembuhan dan penghambatan perkembangan OA. Efek samping yang ditimbulkan cenderung ringan dan bersifat *self-limiting* sehingga aman untuk penggunaan pada manusia.

Simpulan: Injeksi MSC secara intra-artikular berpotensi efektif sebagai metode terapi OA lutut dengan efek samping yang minimal.

Kata Kunci: Intra-artikular, *Mesenchymal Stem Cells*, Osteoarthritis Lutut, Terapi

THE POTENTIAL OF INTRA-ARTICULAR MESENCHYMAL STEM CELLS INJECTION AS TREATMENT IN KNEE OSTEOARTHRITIS: A SYSTEMATIC REVIEW OF EFFICACY AND SAFETY PROFILE

ABSTRACT

Background: Osteoarthritis (OA) is a chronic multifactorial disease (inflammatory, mechanical, and metabolic) that is most often found in knee joints. Current OA therapy mostly uses NSAIDs as symptomatic treatment, with severe side-effects in long-term use. Therefore, a new causative therapy is needed that can minimize side effects and also has high efficacy. Mesenchymal stem cells (MSC) have promising potential for further research as a novel therapy for OA.

Methods: This systematic review was conducted by including validated studies extracted from PubMed, Cochrane, ScienceDirect, dan ProQuest databases, using the keywords "knee osteoarthritis" and "mesenchymal stem cells" with a publication range of 2011-2021. RCT studies examining the use of intra-articular injection of MSC for knee OA were included. Outcome measures used were Visual Analog Scale (VAS), Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC), MRI results (WORMS, cartilage volume, cartilage defect size), and side effects.

Discussion: MSC can improve clinical assessment of OA, as seen from the significantly improved WOMAC and VAS scores and also radiological improvement, as seen from the improved WORMS scores, cartilage defects and volume. MSCs have anti-inflammatory and immunomodulatory potential, and are able to stimulate cartilage-like cells, which can assist in the recovery and prevention of further development of OA. Adverse effects are generally mild and self-limiting, therefore safe for human use.

Conclusion: Intra-articular injection of MSC is potentially effective as a method of knee OA therapy with minimal side effects.

Keywords: Intra-articular, Mesenchymal Stem Cells, Knee Osteoarthritis, Therapy

1. PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit persendian kronis yang paling sering ditemukan, menjadi penyebab nyeri berkepanjangan, perburukan fungsi, hingga menjadi kausa utama disabilitas pada lansia^[1]. Pada 2015, WHO memperkirakan sekitar 9,6% laki-laki dan 18% perempuan berusia diatas 60 tahun di seluruh dunia menderita OA simptomatis^[2]. Di Indonesia, total angka OA mencapai 36,5 juta orang dengan 40% berasal dari populasi diatas 70 tahun^[3]. Persentase OA diprediksi akan mencapai 25% populasi dunia pada 2040, mendatangkan ancaman beban sosial-ekonomi yang dominan pada dunia perawatan medis dalam beberapa dekade ke depan^[4].

Disebut juga artritis degeneratif, penyakit multifaktorial ini dikarakterisasi dengan perburukan sendi progresif yang mengarah pada kerusakan permanen kartilago, sklerosis tulang subkondral, dan peradangan sinovial^[5]. Lutut, sebagai sendi sinovial paling besar pada manusia, merupakan lokasi OA paling banyak ditemukan, menyumbang hampir 4/5 total beban OA di seluruh dunia dan prevalensinya terus meningkat seiring progresivitas obesitas dan usia^[6]. Secara patogenik, pada OA lutut terjadi perubahan struktural dalam dan di sekitar sendi lutut, utamanya kerusakan kartilago dan formasi osteofit, menyebabkan gangguan fungsional, gejala peradangan termasuk nyeri, kaku, hingga keterbatasan mobilitas^[7].

Meskipun pada awalnya OA dikenal sebagai penyakit usia lanjut yang disebabkan oleh faktor biomekanik, sekarang sudah diketahui bahwa penyakit ini disebabkan oleh proses yang kompleks dan dinamis serta melibatkan faktor-faktor inflamasi, mekanik, dan metabolik^[8]. Pada kartilago dewasa, hanya terdapat sedikit pembelahan sel ataupun apoptosis. Karena kondrosit merupakan sel yang dapat bertahan hidup lama, maka akan terkumpul perubahan-perubahan seluler yang terkait penuaan^[9]. Salah satu mekanisme penuaan melibatkan akumulasi kerusakan pada DNA, protein,

dan lipid oleh ROS dan NOS yang mengakibatkan mutasi somatik, pemendekan telomer, dan disfungsi mitokondria, sehingga mempengaruhi viabilitas sel dan mengganggu homeostasis pada matriks ekstraseluler^[8-9]. Keadaan tersebut diperburuk oleh pengurangan sintesis dan perbaikan matriks yang disebabkan oleh pengurangan responsivitas terhadap *growth factor*. Sel-sel juga akan mengalami alterasi fenotipik menuju *senescent secretory phenotype*, yang akan menyebabkan peningkatan produksi sitokin dan MMP serta menstimulasi degenerasi matriks^[9].

Trauma juga dapat menyebabkan mikrofraktur dan inflamasi sehingga terjadi peningkatan aktivitas enzimatik dan pembentukan *wear particles*, sehingga berujung pada berkurangnya kemampuan makrofag dalam mengeliminasi. Hal ini akan memicu rilisnya sitokin pro-inflamasi seperti TNF α , IL-1, dan IL-6, yang akan berikatan pada reseptor kondrosit dan menstimulasi pelepasan MMP serta menghambat produksi kolagen tipe II^[10].

Faktor-faktor lain seperti obesitas dan *chronic mechanical overloading* dapat berkontribusi terhadap perkembangan OA. Berat badan yang tinggi dapat meningkatkan stress kontak pada persendian, sementara *supraphysical loading* (contoh: olahraga angkat beban) dapat mencondongkan keseimbangan antara proses anabolik dan katabolik menuju proses katabolik, sehingga akan memicu onset OA^[8].

Pengobatan OA lutut adalah terapi non-farmakologis seperti latihan fisik ringan hingga sedang, serta manajemen berat badan^[11,12]. Secara historis, inhibitor siklooksigenase seperti asetaminofen dan NSAID adalah obat-obatan yang paling sering digunakan untuk OA. Namun, penggunaan jangka panjang obat ini terbatas karena adanya efek samping gastrointestinal, ginjal, jantung, dan hematologi^[13].

Berbagai obat telah diteliti untuk diadministrasikan secara intra-artikular. Menurut teori, pengobatan secara lokal akan memiliki lebih sedikit efek samping

sistemik, dan dengan menyuntikkan obat secara langsung ke dalam sendi diharapkan menghasilkan efek langsung pada sendi. Menurut penelitian, terapi intra-artikular seringkali lebih efektif dibandingkan NSAID dan perawatan farmakologis sistemik lainnya^[14]. Pada beberapa tahun terakhir, terapi intervensi non-kortikoid seperti viskosuplementasi asam hialuronat dan pengobatan regeneratif telah dipertimbangkan sebagai alternatif dari injeksi kortikoid intra-artikular^[15,16].

Terapi berbasis sel menggunakan MSC telah muncul sebagai pilihan terapi potensial untuk OA lutut. MSC berasal dari sumber autologus atau alogenik. MSC umumnya diambil dari sumsum tulang dan jaringan adiposa. Penelitian terdahulu menunjukkan potensi MSC dalam menahan atau bahkan memperbaiki progresi patologi OA^[17]. Oleh karena itu, tinjauan pustaka ini disusun untuk mengeksplorasi efektivitas dan keamanan injeksi intra-artikular MSC untuk menangani OA lutut.

2. METODE

Penulis melakukan tinjauan sistematis ini sesuai dengan diagram alur dan ceklis PRISMA untuk memastikan kualitas dari tinjauan ini^[18]. Hal-hal yang dianggap penting untuk pelaporan yang transparan adalah judul, pendahuluan, metode, hasil, dan diskusi.

2.1. Kriteria Kelayakan untuk Uji Klinis Manusia

a. Jenis Peserta

Studi yang termasuk dalam tinjauan ini melibatkan pasien berusia 18-70 tahun yang didiagnosis dengan OA lutut derajat I-IV menurut skala penilaian *Kellgren-Lawrence*. Studi yang dieksklusi adalah studi yang melibatkan pasien dengan jenis OA lain atau di luar rentang usia.

b. Jenis Intervensi

Intervensi yang dipilih untuk dimasukkan adalah semua jenis MSC, termasuk *bone marrow-derived stem cells* (BMSC), *adipose-derived stem cells* (ADMSC), *umbilical cord tissue-derived*

stem cells (UCMSC), dan *placenta-derived stem cells* (p-SC) yang diadministrasikan melalui injeksi intra-artikular. Intervensi diberikan pada dosis dan durasi berapapun.

c. Jenis Hasil

Hasil yang ingin dicari adalah, tetapi tidak terbatas pada: (1) menentukan apakah injeksi MSC secara intra-artikular berguna sebagai pengobatan OA lutut, diukur menggunakan parameter klinis antara lain; *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC), *Visual Analog Scale* (VAS), (2) parameter radiologis yaitu MRI diukur dengan *WORMS (Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score)*, volume kartilago dan ukuran defek kartilago, dan (3) menentukan profil keamanan injeksi MSC secara intra-artikular.

d. Jenis Penelitian

Tinjauan ini mencakup *randomized clinical trial* yang meneliti injeksi MSC secara intra-artikular untuk mengobati OA lutut yang diterbitkan dalam bahasa Inggris dari tahun 2011-2021. Studi yang dieksklusi adalah studi di luar tahun publikasi dan tidak diterbitkan dalam bahasa Inggris.

2.2. Strategi Pencarian

Penulis mencari literatur elektronik menggunakan mesin pencari seperti PubMed, ScienceDirect, Cochrane, dan ProQuest dari tahun 2011-2021. Kata kunci yang digunakan adalah: ("Osteoarthritis" OR "OA") AND ("Knee") AND ("Mesenchymal stem cells" OR "MSC") AND ("Bone marrow-derived stem cells*" OR "Adipose-derived stem cells*" OR "Umbilical cord tissue-derived stem cells*" OR "Placenta-derived stem cells*") AND ("Randomized Controlled Trial*" OR "RCT*"). Istilah *wildcard* digunakan untuk meningkatkan sensitivitas strategi pencarian. Studi yang disertakan adalah penelitian asli yang menilai efektivitas injeksi MSC secara intra-artikular pada pasien dengan OA lutut. Semua penulis mengevaluasi jurnal secara individual dan

perbedaan pendapat antara penulis dibahas bersama dan diselesaikan.

2.3 Ekstraksi dan Analisis Data

Data yang diambil dari penelitian yang memenuhi syarat adalah: nama penulis, tahun publikasi, tempat penelitian dilakukan, desain penelitian, jumlah sampel, karakteristik sampel, bentuk intervensi, dan hasil yang diukur. Para penulis memeriksa dan meringkas hasil studi dengan penekanan pada hasil statistiknya.

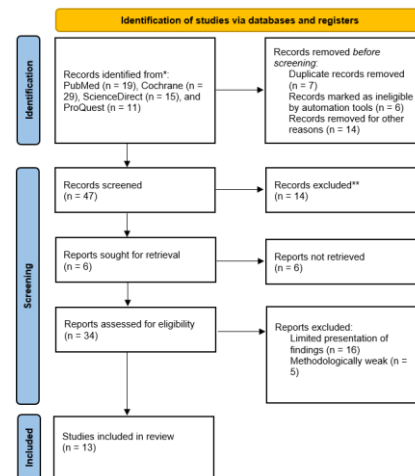
2.4. Penilaian Risiko Bias

Kualitas penelitian ini dievaluasi oleh empat pengulas dengan porsi yang sama dengan menggunakan *Cochrane-risk-of-bias tool*. Bias yang dinilai meliputi pembuatan urutan acak, penyembunyian alokasi, penyamaran peserta dan personel, penyamaran penilaian hasil, data hasil yang tidak lengkap, pelaporan selektif, dan bias lainnya. Perbedaan antara penulis diselesaikan dengan diskusi.

3. HASIL

3.1. Karakteristik Studi

Setelah pencarian dilakukan, ditemukan 34 studi yang memenuhi syarat. Sebanyak 21 studi dikeluarkan karena presentasi data dan metodologi yang lemah, menyisakan 13 studi yang termasuk dalam analisis kualitatif dengan karakteristik yang dapat dilihat pada tabel (**Lampiran 1**). Semua penulis menyetujui semua studi yang dimasukkan ke dalam tinjauan ini (Lihat **Gambar 1**).



Gambar 1. Diagram Alur PRISMA

3.1.2 Penilaian Risiko Bias

Penulis menilai tiap studi yang dimasukkan ke dalam tinjauan ini menggunakan *Cochrane-risk-of-bias tool*. Sebagian besar studi berisiko rendah terhadap bias dan hanya sedikit yang berisiko tinggi terhadap bias. (Lihat **Lampiran 2**)

3.2. Efikasi Klinis Injeksi MSC Intra-artikular

Efikasi klinis dari injeksi MSC intra artikular ditampilkan oleh 13 studi sebagaimana pada **Tabel 1**. Pengukuran efikasi menggunakan WOMAC menunjukkan perbaikan skor yang signifikan pada 12 studi. Perbaikan skor VAS juga ditunjukkan oleh 10 studi. Studi oleh Lamo-Espinosa et al membandingkan BMSC ditambah *platelet rich plasma* (PRP) dengan PRP dan menunjukkan perbaikan skor WOMAC maupun VAS yang lebih baik pada kelompok BMSC^[19]. Studi oleh Lu et al. membandingkan efikasi injeksi ADMSC dengan asam hialuronat dan didapatkan bahwa pada bulan ke-6 maupun ke-12 ADMSC memiliki tingkat perbaikan skor WOMAC dan VAS yang lebih baik. Injeksi intra-artikular UCMSC juga menunjukkan performa yang lebih baik secara signifikan dibandingkan dengan asam hialuronat, terutama injeksi yang dilakukan dua kali, yakni sekali pada bulan pertama dan sekali pada bulan keenam^[20]. Sementara

itu, studi lainnya oleh Lamo-Espinosa menunjukkan bahwa pemberian BMSC *low dose* maupun *high dose* ditambah dengan asam hialuronat tidak lebih baik daripada asam hialuronat sendiri dalam memperbaiki skor WOMAC, akan tetapi kelompok BMSC mendapatkan perbaikan skor VAS yang lebih tinggi^[21].

3.3. Efikasi Radiologis Injeksi MSC Intra-Artikular

Evaluasi radiologi menggunakan MRI dilaporkan pada 4 studi menggunakan skor WOMS, 2 menggunakan volume kartilago, dan 1 menggunakan ukuran defek kartilago (**Lampiran 3**). Meskipun tidak signifikan, Matas et al., Gupta et al., Lamo-Espinosa et al., dan Zhao et al. melaporkan adanya perbaikan skor WOMS setelah intervensi MSC pada masa *follow-up*, menunjukkan adanya perbaikan kerusakan sendi^[10,19,22,23]. Studi oleh Lu et al. dalam jangka waktu 48 minggu, durasi yang relatif singkat sebagai follow up point OA, menemukan sedikit perbaikan dilihat dari selisih volume kartilago sebelum dan setelah intervensi^[17]. Berdasarkan studi oleh Lee et al. selisih ukuran defek antara kelompok intervensi dan kontrol berbeda secara signifikan^[24].

3.4. Profil Keamanan

Efek samping dilaporkan pada total 11 studi, dengan arthralgia, efusi sendi, sinovitis, dan edema sebagai komplikasi paling umum ditemukan pada intervensi MSC (**Lampiran 4**). Tidak ditemukan efek samping serius terkait intervensi pada semua studi, dengan maksimal durasi *follow up* 2 tahun. Selain itu, Song et al., Soltani et al., dan Lu et al. tidak menemukan perubahan signifikan pada hasil elektrokardiogram, tanda vital, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium^[17,25,26]. Lee et al. tidak menemukan abnormalitas signifikan dari pemeriksaan hematologi, kimia darah, serologi, dan analisis urin setelah intervensi^[24].

Tabel 1. Tabel Rangkuman Efikasi Klinis Injeksi MSC Intra-artikular

No	Penulis, tahun	WOMAC				VAS			
		Sebelum		Sesudah		Sebelum		Sesudah	
		Perlakuan	Kontrol	Perlakuan	Kontrol	Perlakuan	Kontrol	Perlakuan	Kontrol
1	Lamo-Espinosa et al., 2020 ^[19]	31,9 ± 16,2	33,4 ± 18,7	22,3 ± 15,8**	23,0 ± 16,6*	5,3 ± 1,9	5 ± 1,8	3,5 ± 2,5**	4,5 ± 2,2
2	Lu et al, 2020 ^[17]	LD: 48,00 ± 20,20 MD: 42,13 ± 14,08 HD: 40,14 ± 12,02		LD: -23,71 ± 21,27* MD: -16,50 ± 15,20* HD: -10,71 ± 14,40		LK LD: 6,57 ± 2,07 MD: 5,63 ± 1,92 HD: 5,57 ± 1,90 RK LD: 5,71 ± 1,60 MD: 6,00 ± 1,07 HD: 5,93 ± 1,24		LK LD: -2,19 ± 2,65 MD: -2,25 ± 1,49* HD: -1,36 ± 1,70*** RK LD: -1,89 ± 2,04 MD: -2,13 ± 1,36* HD: -2,07 ± 1,30*	
3	Zhao et al., 2019 ^[23]	HD: 38,83 ± 12,61 MD: 48,83 ± 16,22 LD: 46,17 ± 21,48		HD: 24,33 ± 12,88 MD: 23,17 ± 12,89* LD: 27,50 ± 18,64		-	-	-	-
4	Lu et al., 2019 ^[20]	30,83 ± 19,14	34,17 ± 17,16	Bulan 6: 21,70 ± 17,87**** Bulan 12: 21,35 ± 18,19****	Bulan 6: 27,58 ± 16,93**** Bulan 12: 27,25 ± 16,33****	LK: 5,27 ± 2,27 RK: 5,50 ± 2,48	LK: 4,92 ± 2,56 RK: 4,96 ± 2,46	Bulan 6 LK: 2,85 ± 2,65* RK: 3,00 ± 2,62* Bulan 12 LK: 2,83 ± 2,68* RK: 2,78 ± 2,58*	Bulan 6 LK: 4,17 ± 2,55* RK: 4,50 ± 2,71* Bulan 12 LK: 4,29 ± 2,35* RK: 4,40 ± 2,43*
5	Lee et al., 2019 ^[24]	60,0 ± 17,0	56,4 ± 16,3	26,7 ± 13,3****	-	6,8 ± 0,6	-	3,4 ± 1,5**	-
6	Soltani et al., 2019 ^[26]	-	-	-	-	6,9	6,9	Minggu 2: 4,40 Minggu 8: 4,60 Minggu 24: 5,10	Minggu 2: 4,40 Minggu 8: 4,20 Minggu 24: 3,30

7	Freitag et al., 2019 ^[27]	Satu injeksi: 59,6 ± 17,9 Dua injeksi: 54,4 ± 18,2	Satu injeksi: 84 ± 9,4* Dua injeksi: 87,3 ± 8*	-	-	-	-
8	Matas et al., 2019 ^[10]	UCMSC-1: 37,4 ± 12,8 UCMSC-2: 35,6 ± 10,1	Bulan 6 UCMSC-1: 13,8 ± 9,2 UCMSC-2: 8,3 ± 5,1 Bulan 12 UCMSC-1: 14,9 ± 12,7* UCMSC-2: 4,2 ± 3,9*	Bulan 6: 18,6 ± 14,7 Bulan 12: 15,2 ± 11*	UCMSC-1: 44,8 ± 16,5 UCMSC-2: 39,4 ± 21,4	Bulan 6 UCMSC-1: 12 ± 7,5 UCMSC-2: 10,8 ± 7,8 Bulan 12 UCMSC-1: 13,3 ± 8,4* UCMSC-2: 2,4 ± 2,1*	Bulan 6: 28 ± 8,7 Bulan 12: 22,1 ± 9,8*
9	Song et al., 2018 ^[25]	LD: 25,8 ± 10,6 MD: 49,0 ± 15,7 HD: 31,2 ± 17,8 Avg: 34,75 ± 17,05	Minggu 12: 25,94 ± 16,09**** Minggu 24: 20,38 ± 19,89**** Minggu 48: 22,77 ± 22,72** Minggu 72: 15,00 ± 11,36** Minggu 96: 12,44 ± 8,99****	-	-	-	-
10	Kuah et al., 2018 ^[28]	Pain score ADMSC 3,9 M: 56,6 ± 2,07 ADMSC 6,7 M: 7,9 ± 3,04 Stiffness score ADMSC 3,9 M: 3,4 ± 1,19 ADMSC 6,7 M: 4,1 ± 1,89 PFS ADMSC 3,9 M: 22,0 ± 9,80 ADMSC 6,7 M: 26,8 ± 10,20	Pain score: ADMSC 3,9 M: - 2,37 , 95% CI - 4,08, -0,66* ADMSC 6,7 M: - 2,34, 95% CI - 4,06, -0,63*	Pain score: 6,3 ± 3,86 Stiffness score: 3,3 ± 2,06 PFS: 16,7 ± 10,69	- 0,73, 95% CI - 3,14, 1,67 ADMSC 3,9 M: 57,0 ± 13,82 ADMSC 6,7 M: 60,8 ± 13,01	Bulan 3 ADMSC 6,7 M: - 26,46 mm, 95% CI - 45,69, - 7,22 mm* Bulan 12 ADMSC 3,9 M: - 32,7 mm, 95% CI - 46,83, - 18,56 mm***	- 8,46 mm, 95% CI - 29,89, 12,96

11	Lamo-Espinos a et al., 2016 ^[21]	LD: 37 (32, 42) HD: 28 (16, 34)	29 (19, 38)	LD Bulan 3: 25,5 (11, 37) Bulan 6: 24 (13, 31) Bulan 12: 21,5 (15, 26) HD Bulan 3: 13 (11, 26)* Bulan 6: 20 (13, 23) Bulan 12: 16,5 (12, 19)**	Bulan 3: 12 (11, 14)* Bulan 6: 10 (4, 20)* Bulan 12: 13,5 (8, 33)	LD: 7 (5, 8) HD: 6 (4, 8)	5 (3, 7)	LD Bulan 3: 4 (2, 6)* Bulan 6: 3 (1, 5)** Bulan 12: 2 (1, 3)** HD Bulan 3: 3 (1, 4)* Bulan 6: 2 (0, 3)* Bulan 12: 2 (0, 4)**	Bulan 3: 3 (2, 5) Bulan 6: 5 (2, 8) Bulan 12: 4 (3, 5)
12	Gupta et al., 2016 ^[22]	-	-	-	-	Cohort 1 Dosis 25 M: 60,9 Dosis 50 M: 73,7	61	Dosis 25 M Bulan 3: 27,1 Bulan 6: 24,4 Bulan 12: 20,6 Dosis 50 M Bulan 3: 51,7 Bulan 6: 37,1 Bulan 12: 38,3	Bulan 3: 40,2 Bulan 6: 45,3 Bulan 12: 39,7
						Cohort 2 Dosis 75 M: 57,4 Dosis 150 M: 46,6	65,3	Dosis 75 M Bulan 3: 51,7 Bulan 6: 37,1 Bulan 12: 38,8 Dosis 150 M Bulan 3: 33,1 Bulan 6: 43,6 Bulan 12: 46,6	Bulan 3: 48,3 Bulan 6: 43,4 Bulan 12: 40,5
13	Vega et al., 2015 ^[29]	41 ± 3	45 ± 3	28 ± 5*	41 ± 6	54 ± 7	64 ± 7	33 ± 6*	51 ± 8

LD, *low-dose*. LD, *left knee*. MD, *medium-dose*. HD, *high-dose*. PFS, physical function score. RK, *right knee*. UCMSC, *umbilical cord-derived mesenchymal stem cell*. VAS, visual analogue scale. WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$; **** $p < 0,001$

4. PEMBAHASAN

Berdasarkan data yang diekstraksi dari 13 penelitian, ditemukan bahwa MSC dapat memperbaiki osteoarthritis lutut secara klinis yang diukur dari penurunan nilai WOMAC dan VAS serta perbaikan dilihat dari parameter radiologis MRI melalui skor WORMS, defek dan volume kartilago pada MRI. Hal ini sesuai dengan studi yang sudah pernah dilakukan sebelumnya oleh Wang et al. dan Song et al.^[25,30]. Penelitian yang dilakukan oleh Lu et al. dan Matas et al. menunjukkan bahwa terapi dengan MSC lebih efektif dalam menurunkan WOMAC dan VAS daripada terapi dengan asam hialuronat^[10,20]. Walaupun perbaikan nyeri dan fungsionalitas dapat diamati, tidak ada atau sedikit perbaikan kartilago yang dapat diamati pada MRI. Hal ini dapat disebabkan oleh beberapa hal seperti durasi *follow up* yang kurang panjang, ukuran sampel yang kurang besar, dan kerusakan kartilago yang tidak terlalu parah pada sebelum studi dilakukan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Lee et al. ditemukan bahwa defek kartilago pada kelompok intervensi tidak berubah, sedangkan pada kelompok kontrol defek kartilago didapatkan semakin parah^[10,19,22-24]. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa injeksi MSC dapat melindungi kartilago dari kerusakan yang semakin parah. Efek samping dari terapi MSC juga hanya efek samping minor dan tidak berhubungan dengan intervensi yang diberikan. Efek samping ini juga dapat diobati dengan terapi oral^[17,19, 22,24, 29].

OA diketahui sebagai penyakit yang disebabkan oleh proses inflamasi. Oleh karena itu, modulasi reaksi inflamasi merupakan salah satu potensi terapi^[10]. MSC diketahui memiliki properti anti-inflamasi terhadap kerusakan jaringan dan keadaan proinflamasi, sehingga dapat mensupresi maturasi sel dendritik, makrofag, NK, dan sel limfosit T sitotoksik^[10]. MSC juga diketahui dapat memicu sel-sel endogen untuk berproliferasi, memperbaiki matriks ekstraseluler dan sintesis kolagen tipe II pada kartilago. MSC, dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti Sox9, HoxA,

HoxD, Gli3, Wnt-3a, TGF- β , BMP, dan FGF dapat berdiferensiasi menjadi kondroprogenitor. Kemudian, kondroprogenitor akan dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti Sox9, IGF-1, FGF-2, FGFR2, serta BMP, dan akhirnya berdiferensiasi menjadi kondroblas. Kondroblas lalu berdiferensiasi menjadi kondrosit dengan bantuan faktor-faktor seperti Stat1, Gli3, Runx2, BMP, FGF/FGF-R, dan PTHrP^[31]. Selain itu, beberapa studi *in vitro* menunjukkan kemampuan MSC dalam mendorong produksi sel-sel mirip kartilago, regenerasi kartilago dan stimulasi produksi kolagen tipe II^[47]. Beberapa studi *in vivo* pada tikus dan kuda juga menunjukkan kemampuan MSC untuk memperlambat, menghentikan, atau bahkan memperbaiki degenerasi kartilago^[10].

Terapi injeksi intra-artikular MSC memiliki keunggulan-keunggulan dibandingkan dengan terapi konvensional OA saat ini seperti injeksi intra-artikular asam hialuronat, steroid, dan PRP. Keunggulan utama terapi MSC untuk OA lutut adalah kemampuan MSC untuk menstimulasi perbaikan kartilago lutut yang sejalan dengan patofisiologi OA. Sebagaimana studi oleh Song et al., terapi MSC menunjukkan peningkatan ketebalan kartilago yang konsisten seiring terapi. Terapi MSC lebih unggul secara signifikan ditinjau dari perbaikan skor VAS dan WOMAC yang tentunya akan meningkatkan kualitas hidup pasien^[25].

Sebagai metode pengobatan yang tergolong baru, keamanan adalah salah satu pertimbangan utama dari pasien. Penggunaan MSC tidak terlepas dari timbulnya komplikasi dan efek samping, utamanya berupa gangguan muskuloskeletal dan jaringan seperti arthralgia, efusi sendi, sinovitis, dan edema^[22]. Adapun efek samping yang dialami pasien bersifat *self-limited* dan dapat ditangani dengan analgesia ataupun obat anti-inflamasi oral^[27]. Song et al. melaporkan nyeri transien serta pembengkakan sendi pulih spontan dalam waktu 7 hari tanpa pengobatan^[25]. Matas et al., Lu et al., dan Lee et al. menemukan efek samping terkait

intervensi berespon baik terhadap penggunaan acetaminophen, dan penggunaan ibuprofen pada studi Vega et al^[10,17,24,29]. Reaksi nyeri dan pembengkakan diduga akibat proporsi MSC yang diinjeksikan ke dalam ruang sendi gagal bertahan dan menjadi *non-viable*, menyebabkan reaksi inflamatorik pada pasien^[22].

Keterbatasan dari tinjauan sistematis ini adalah ukuran hasil yang digunakan dalam mengevaluasi potensi klinis bervariasi sehingga penilaian kuantitatif ukuran hasil primer yang spesifik sulit dilakukan. Selain itu terdapat penggunaan terapi adjuvan seperti *high tibial osteotomy* serta asam hialuronat pada kelompok intervensi maupun kontrol dalam beberapa studi yang dikaji sehingga dapat menghasilkan bias terhadap efikasi MSC dalam terapi OA.

5. KESIMPULAN

Injeksi MSC secara intra-artikular dapat menurunkan intensitas nyeri dan meningkatkan fungsionalitas sendi pada pasien dengan OA lutut dilihat dari perbaikan signifikan skor WOMAC, VAS, dengan efek samping yang cenderung ringan dan dapat sembuh dengan sendirinya. Namun tidak ditemukan perbaikan kartilago signifikan melalui evaluasi radiologi MRI.

Diperlukan penelitian lebih lanjut yang longitudinal pada populasi yang besar dengan desain kriteria yang spesifik terkait derajat OA, sumber sel, dan metode penilaian, untuk memberikan hasil yang lebih akurat. Diharapkan studi ini menjadi panduan untuk desain studi-studi klinis berkualitas di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

- Orozco L, Munar A, Soler R et al. *Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: a pilot study*. Transplantation 95(12), 1535–1541 (2013).
- Zhang Y, Niu J. *Shifting gears in osteoarthritis research towards symptomatic osteoarthritis*. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2016 Aug;68(8):1797.
- Pratiwi AI. *Diagnosis and treatment osteoarthritis*. Jurnal Majority. 2015 Jan 25;4(4).
- Bombardier C, Hawker G, Mosher D. *The Impact of Arthritis in Canada, Arthritis Alliance of Canada, Toronto, Ontario, Canada: Today and Over 30 Years*, 2011.
- Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, Pullig O, Delfour C, Barry F, Sensebe L, Casteilla L, Fleury S, Bourin P, Noël D. *Adipose mesenchymal stromal cell-based therapy for severe osteoarthritis of the knee: a phase I dose-escalation trial*. Stem cells translational medicine. 2016 Jul;5(7):847-56.
- 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.
- Hafez AR, Alenazi AM, Kachanathu SJ, Alroumi AM, Mohamed ES. *Knee osteoarthritis: a review of literature*. Phys Med Rehabil Int. 2014 Nov 13;1(5):8.
- He Y, Li Z, Alexander PG, Ocasio-Nieves BD, Yocum L, Lin H, Tuan RS. *Pathogenesis of osteoarthritis: risk factors, regulatory pathways in chondrocytes, and experimental models*. Biology. 2020 Aug;9(8):194.
- Heijink A, Gomoll AH, Madry H, Drobnič M, Filardo G, Espregueira-Mendes J, Van Dijk CN. *Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee*. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. 2012 Mar 1;20(3):423-35.
- Matas J, Orrego M, Amenabar D, Infante C, Tapia-Limonchi R,

- Cadiz MI, Alcayaga-Miranda F, González PL, Muse E, Khoury M, Figueroa FE. *Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells (MSCs) for knee osteoarthritis: Repeated MSC dosing is superior to a single MSC dose and to hyaluronic acid in a controlled randomized phase I/II trial. Stem cells translational medicine.* 2019 Mar;8(3):215-24.
11. Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, Goode AP, Jordan JM. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: the chronic osteoarthritis management initiative of the US bone and joint initiative. In *Seminars in arthritis and rheumatism* 2014 Jun 1 (Vol. 43, No. 6, pp. 701-712). WB Saunders.
 12. McAlindon TE, Bannuru R, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwoh K. *OARS guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage.* 2014 Mar 1;22(3):363-88.
 13. Jevsevar DS. *Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline. JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 2013 Sep 1;21(9):571-6.
 14. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. *Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. Annals of internal medicine.* 2015 Jan 6;162(1):46-54.
 15. Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I. *Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. World journal of orthopedics.* 2014 Jul 18;5(3):351.
 16. Richards MM, Maxwell JS, Weng L, Angelos MG, Golzarian J. *Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: from anti-inflammatories to products of regenerative medicine. The Physician and sportsmedicine.* 2016 Apr 2;44(2):101-8.
 17. Lu L, Dai C, Du H, Li S, Ye P, Zhang L, Wang X, Song Y, Togashi R, Vangsness CT, Bao C. *Intra-articular injections of allogeneic human adipose-derived mesenchymal progenitor cells in patients with symptomatic bilateral knee osteoarthritis: A Phase I pilot study. Regenerative Medicine.* 2020 Jun;15(5):1625-36
 18. Gates NJ, March EG. *A neuropsychologist's guide to undertaking a systematic review for publication: Making the most of PRISMA guidelines. Neuropsychology Review.* 2016 Jun 1;26(2):109-20.
 19. Lamo-Espinosa JM, Blanco JF, Sánchez M, Moreno V, Granero-Moltó F, Sánchez-Guijo F, Crespo-Cullel Í, Mora G, San Vicente DD, Pompei-Fernández O, Aquerreta JD. *Phase II multicenter randomized controlled clinical trial on the efficacy of intra-articular injection of autologous bone marrow mesenchymal stem cells with platelet rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis. Journal of translational medicine.* 2020 Dec;18(1):1-9.
 20. Lu L, Dai C, Zhang Z, Du H, Li S, Ye P, Fu Q, Zhang L, Wu X, Dong Y, Song Y. *Treatment of knee osteoarthritis with intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal progenitor cells: a prospective, randomized, double-blind, active-controlled, phase IIb clinical trial. Stem cell research & therapy.* 2019 Dec;10(1):1-0.

21. Lamo-Espinosa JM, Mora G, Blanco JF, Granero-Moltó F, Nuñez-Córdoba JM, Sánchez-Echenique C, Bondía JM, Aquerreta JD, Andreu EJ, Orilla E, Villarón EM. *Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II)*. Journal of translational medicine. 2016 Dec;14(1):1-9.
22. Gupta PK, Chullikana A, Rengasamy M, Shetty N, Pandey V, Agarwal V, Wagh SY, Vellotare PK, Damodaran D, Viswanathan P, Thej C. *Efficacy and safety of adult human bone marrow-derived, cultured, pooled, allogeneic mesenchymal stromal cells (Stempeucel®): preclinical and clinical trial in osteoarthritis of the knee joint*. Arthritis research & therapy. 2016 Dec;18(1):1-8.
23. Zhao X, Ruan J, Tang H, Li J, Shi Y, Li M, Li S, Xu C, Lu Q, Dai C. *Multi-compositional MRI evaluation of repair cartilage in knee osteoarthritis with treatment of allogeneic human adipose-derived mesenchymal progenitor cells*. Stem cell research & therapy. 2019 Dec;10(1):1-5.
24. Lee WS, Kim HJ, Kim KI, Kim GB, Jin W. *Intra-articular injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: a phase IIb, randomized, placebo-controlled clinical trial*. Stem cells translational medicine. 2019 Jun 1;8(6):504-11.
25. Song Y, Du H, Dai C, Zhang L, Li S, Hunter DJ, Lu L, Bao C. *Human adipose-derived mesenchymal stem cells for osteoarthritis: a pilot study with long-term follow-up and repeated injections*. Regenerative medicine. 2018 Apr;13(3):295-307.
26. Soltani SK, Forogh B, Ahmadbeigi N, Kharazi HH, Fallahzadeh K, Kashani L, Karami M, Kheyrollah Y, Vasei M. *Safety and efficacy of allogenic placental mesenchymal stem cells for treating knee osteoarthritis: a pilot study*. Cytotherapy. 2019 Jan 1;21(1):54-63.
27. Freitag J, Bates D, Wickham J, Shah K, Huguenin L, Tenen A, Paterson K, Boyd R. *Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial*. Regenerative medicine. 2019 Mar;14(3):213-30.
28. Kuah D, Sivell S, Longworth T, James K, Guermazi A, Cicuttini F, Wang Y, Craig S, Comin G, Robinson D, Wilson J. *Safety, tolerability and efficacy of intra-articular Progenza in knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled single ascending dose study*. Journal of translational medicine. 2018 Dec;16(1):1-3.
29. Vega A, Martín-Ferrero MA, Del Canto F, Alberca M, García V, Munar A, Orozco L, Soler R, Fuertes JJ, Huguet M, Sánchez A. *Treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells: a randomized controlled trial*. Transplantation. 2015 Aug 1;99(8):1681-90.
30. Wang J, Zhou L, Zhang Y, Huang L, Shi Q. *Mesenchymal stem cells-a promising strategy for treating knee osteoarthritis: a meta-analysis*. Bone & Joint Research. 2020 Oct 1;9(10):719-28.
31. Gupta PK, Das AK, Chullikana A, Majumdar AS. *Mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis*. Stem cell research & therapy. 2012 Dec;3(4):1-9.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Tabel Karakteristik studi.

Penulis	Lamo-Espinosa et al. ^[19]	Lu et al. ^[17]	Zhao et al. ^[23]	Lu et al. ^[20]
Tahun	2020	2020	2019	2019
Desain studi	RCT	RCT	RCT	Phase I pilot study RCT
Tempat	Spanyol	China	China	China
Sampel (kriteria)	- Pria dan wanita usia 18-80 - OA berdasarkan ACR - VAS $\geq$ 2,5 - KL 2-4 - BMI 20-35 - Kegagalan terapi dengan HA - Dapat di <i>follow-up</i>	- Usia 18-70 - KL 2-3 - OA bilateral pada lutut berdasarkan ACR - VAS 3-8	- OA grade 2–3, diidentifikasi oleh pengamat berdasarkan skala grading KL - Analisis hematologis dan biokimiawi yang tidak menunjukkan alterasi yang signifikan yang dapat menjadi kontraindikasi intervensi - Pria dan wanita usia 18 to 70 - Diagnosis OA pada lutut >6 bulan dan <10 tahun - Rata-rata intensitas nyeri An average pain intensity of grade $\geq$3 dan <8 pada skala analog visual dengan 10 poin - Persetujuan	- Usia 18-70 tahun - Diagnosis pasti OA menurut ACR Clinical classification criteria untuk OA lutut disertai nyeri sendi lutut -KL dibawah 4

			tindakan tertulis dari pasien	
OA (derajat KL)	2-4	2-3	2-3	1-3
Jumlah Sampel (intervensi/kontrol)	30/30	Dosis rendah: 7 Dosis menengah: 8 Dosis tinggi : 7	Dosis rendah: 6 Dosis menengah: 6 Dosis tinggi : 6	23 / 25
Jenis kelamin (Pria%)	63%	16%	28%	12,5%
Rata-rata umur (Intervensi/kontrol)	56 ± 40,62 / 54,6 ± 33,70	Dosis rendah: 59,29 ± 4,14 Dosis menengah: 57,30 ± 7,84 Dosis tinggi: 57,20 ± 5,61	Dosis rendah: 52,05 ± 11,64 Dosis menengah: 59,58 ± 10,24 Dosis tinggi: 52,69 ± 8,72	55,03 ± 9,19 / 59,64 ± 5,97
BMI (kg/m²)	27 (25,2, 29,3)/25,3 (23,1, 28,7)	Dosis rendah: 27,77 ± 1,93 Dosis menengah: 26,69 ± 2,63 Dosis tinggi: 24,51 ± 2,49	Dosis rendah: 25,63 ± 1,93 Dosis menengah: 23,73 ± 2,94 Dosis tinggi: 24,08 ± 1,44	24,27 ± 3,04 / 24,26 ± 2,59
Perlakuan (Intervensi/kontrol)	BMSC+ PRGF / PRGF	ADMSC	ADMSC/-	ADMSC / asam hialuronat
Tipe MSC	Autologus	Alogenik	Alogenik	Autologus
Jumlah MSCs	100 x 10 ⁶	Dosis rendah: 1 x 10 ⁷ sel Dosis menengah: 2 x 10 ⁷ sel Dosis tinggi: 5 x 10 ⁷ sel	Dosis rendah: 1 x 10 ⁷ cells Dosis menengah: 2 x 10 ⁷ cells Dosis tinggi: 5 x 10 ⁷ cells	5 x 10 ⁷ sel
Follow-up (bulan)	3, 6, 12 bulan	2, 3, 6, 8, 11 bulan	12 bulan	Bulan ke-6 dan 12

Ukuran hasil	VAS, WOMAC, X-Ray ruang sendi, MRI	VAS, WOMAC, SF-36, MRI lutut	VAS, WOMAC, SF-36, MRI	VAS, WOMAC, SF-36
---------------------	------------------------------------	------------------------------	------------------------	-------------------

Penulis	Lee et al.^[24]	Soltani et al.^[26]	Freitag et al.^[27]	Matas et al.^[10]
Tahun	2019	2019	2019	2019
Desain studi	RCT	RCT	RCT	RCT
Tempat	Korea	Iran	Australia	Chile
Sampel (kriteria)	- Usia 18-75 tahun - OA sendi lutut (KL 2-4) - Intensitas nyeri rata-rata 4 atau lebih pada 10 point-VAS selama setidaknya 12 minggu	- Usia 35-75 tahun - OA sendi lutut (KL 2-4)	- Diagnosis OA lutut secara radiologis (KL 2-3) - Perawatan konservatif OA telah dilakukan - ≥ 5 skor nyeri pada 11-point numerical rating scale - OA sendi Lutut Tunggal - ≤ 5 derajat deformitas lutu varus atau valgus - Kemampuan bahasa Inggris yang memadai	- Usia 40-65 tahun - OA sendi lutut simptomatis (mengalami nyeri terus menerus selama 3 bulan atau lebih pada sendi yang mengalami OA) - OA pada sendi lutut (KL 1-3) - Tidak ada ruptur meniskus
OA (derajat KL)	2-4	2-4	2-3	1-3

Jumlah Sampel (intervensi/ kontrol)	12 / 12	10 / 10	Satu injeksi: 10 Dua injeksi: 10 / 10	UCMSC-1: 10 UCMSC-2: 10 / 9
Jenis kelamin (Pria%)	25%	Tidak ada keterangan	53%	45%
Rata-rata umur (intervensi/ kontrol)	62,2 ± 6,5 / 63,2 ± 4,2	Tidak ada keterangan	Satu injeksi: 54,6 ± 6,3 Dua injeksi: 54,7 ± 10,2 / 51,5 ± 6,1	UCMSC-1: 56,1 ± 6,8 UCMSC-2: 56,7 ± 4,1 HA: 54,8 ± 4,5
BMI (kg/m²)	25,3 ± 4,9 / 25,4 ± 3,0	Tidak ada keterangan	Satu injeksi: 31,6 ± 5,9 Dua injeksi: 30,4 ± 5,6 / 25,2 ± 3,4	UCMSC-1: 27,6 ± 2,6 UCMSC-2: 27,4 ± 2,6 HA: 27,9 ± 3,4
Perlakuan (Intervention arm/control arm)	ADMSC / plasebo	p-SC / plasebo	Satu atau dua (baseline dan bulan ke-6) injeksi ADMSC / terapi konservasi	UCMSC-1 (injeksi UCMSC pada baseline diikuti dengan plasebo pada bulan ke-6) atau UCMSC-2 (injeksi UCMSC pada baseline diikuti dengan injeksi kedua pada bulan ke-6)
Tipe MSC	Autologus	Alogenik	Autologus	Alogenik
Jumlah MSC	10 × 10 ⁷ sel	5 - 6 × 10 ⁷ sel	10 × 10 ⁷ cells	2 × 10 ⁷ sel
Follow-up (bulan)	Bulan ke-3 (MRI) dan 6	Minggu ke-2, 4 dan bulan ke-6	Bulan ke-1, 3, 6, dan 12	Minggu ke-1, bulan ke-1, 2, 3, 6, 9, 13
Ukuran hasil	VAS, WOMAC, KOOS, MRI	VAS, MRI, KOOS	WOMAC, KOOS, NPRS MOAKS	VAS, WOMAC, SF-36, PGA, OMERACT- OARSI, MRI

				(WORMS)
--	--	--	--	---------

Penulis	Song et al. ^[25]	Kuah et al. ^[28]	Lamo-Espino sa et al. ^[21]	Gupta et al. ^[22]	Vega et al. ^[29]
Tahun	2018	2018	2016	2016	2015
Desain studi	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
Tempat	China	Australia	Spanyol	India	Spanyol
Sampel (kriteria)	- Usia 40-70 tahun - OA pada sendi lutut (berdasarkan <i>American College of Rheumatology</i>) - KL ≥ 2 - Rata-rata intensitas nyeri derajat ≥ 4 dari 10 pada VAS (≥ 4 bulan)	- Usia 40-65 tahun - OA pada sendi lutut (KL 1-3) - Nyeri sedang-parah akibat OA (VAS 35-90 mm) - BMI 20-30 kg/m² - (-) HIV 1&2, HCV, HBV - Dapat membaca dan menulis dalam bahasa Inggris - Tidak sedang hamil atau menyusui - Wanita yang tidak berpotensi	- Usia 50-80 tahun - OA pada sendi lutut (kriteria ACR) - Nyeri sendi menurut VAS $\geq 2,5$ - Skala klasifikasi radiologis Kellgren-Lawrence ≥ 2 - BMI 20-35 kg/m²	- Usia 40-70 tahun - OA pada sendi lutut (derajat Kellgren-Lawrence 2-3) - Riwayat OA lutut primer idiopatik - Laporan pasien adanya kesulitan dalam beraktivitas akibat nyeri lutut - Pasien menjalani pengobatan secara stabil (NSAID/analgesik opioid) selama 3 bulan terakhir	- OA pada sendi lutut (derajat Kellgren-Lawrence 2-4) - Nyeri lutut kronis akibat gerakan mekanis - Tidak ada infeksi lokal atau general - Tidak ada perubahan hematologis atau biokimia yang dapat kontraindikasi dengan penelitian - Pasien dapat memahami sifat dari penelitian - <i>Informed</i>

		hamil - Wanita yang berpotensi hamil atau pria dengan partner wanita yang berpotensi hamil yang telah menyetujui penggunaan kontrasepsi selama durasi penelitian		- Wanita dalam usia subur yang setuju untuk menggunakan kontrasepsi selama penelitian berlangsung - Dapat memberikan <i>informed consent</i> tertulis	<i>consent</i> tertulis oleh pasien
OA (derajat KL)	2-4	1-3	2-4	2-3	2-4
Jumlah Sampel (intervensi/kontrol)	Dosis rendah: 6 Dosis menengah: 6 Dosis tinggi: 6	ADMSC 3,9 M: 8 ADMSC 6,7 M: 8 / 4	Dosis rendah: 10 Dosis tinggi: 10 / 10	Grup 1 - Dosis level 1: 10 - Dosis level 2: 10 / 10 Grup 2 - Dosis level 3: 10 - Dosis level 4: 10 / 10	15 / 15
Jenis kelamin (Pria%)	22%	60%	63%	Grup 1: 17% Grup 2: 33,3%	36,7%
Rata-rata umur (intervensi/kontrol)	Dosis rendah: 52,1 ± 11,6 Dosis menengah: 59,6 ± 10,2 Dosis tinggi: 52,7 ± 8,7	ADMSC 3,9 M: 50,8 ± 7,29 ADMSC 6,7 M: 55,0 ± 5,15 Plasebo: 55,0 ± 10,42	Dosis rendah: 65,9 (59,5, 70,6) Dosis tinggi: 57,8 (55,0, 60,8) / 60,3 (55,1, 61,1)	Grup 1 Dosis level 1: 58,10 ± 8,23 Dosis level 2: 57,30 ± 9,45 / 54,90 ± 8,27 Grup 2 Dosis level 3: 55,00 ± 6,72	Tidak ada keterangan

				Dosis level 4: 54,00 ± 6,73 / 56,70 ± 5,19	
BMI (kg/m²)	Dosis rendah: 25,6 ± 19 Dosis menengah: 23,7 ± 2,9 Dosis tinggi: 24,1 ± 1,4	ADMSC 3,9 M: 27,7 ± 2,05 ADMSC 6,7 M: 26,8 ± 2,98 Plasebo: 25,5 ± 2,84	Dosis rendah: 27,1 (24,4, 31,2) Dosis tinggi: 29,6 (26,2, 30,8) / 29,6 (26,2, 30,8)	Grup 1 Dosis level 1: 29,73 ± 6,09 Dosis level 2: 27,74 ± 4,16 / 28,84 ± 4,91 Grup 2 Dosis level 3: 28,38 ± 2,38 Dosis level 4: 26,33 ± 4,48 / 26,40 ± 3,99	Tidak ada keterangan
Perlakuan (Intervensi/ kontrol)	Injeksi ADMSC dosis rendah, dosis menengah, dan dosis tinggi	Injeksi ADMSC 3,9 M. injeksi ADMSC 6,7 M / media kultur sel dan <i>cryopreservativ e</i>	BMSC + HA / HA	BMSC + HA / plasebo + HA	BMSC / HA
Tipe MSC	Autologus	Alogenik	Autologus	Alogenik	Alogenik
Jumlah MSC	Dosis rendah: 1 × 10 ⁷ sel Dosis menengah: 2 × 10 ⁷ sel Dosis tinggi: 5 × 10 ⁷ sel	ADMSC 3,9 M: 3,9 × 10 ⁶ ADMSC 6,7 M: 6,7 × 10 ⁶	Dosis rendah: 10 × 10 ⁶ sel Dosis tinggi: 100 × 10 ⁶ sel	Dosis level 1: 25 × 10 ⁶ sel Dosis level 2: 50 × 10 ⁶ sel Dosis level 3: 75 × 10 ⁶ sel Dosis level 4: 150 × 10 ⁶ sel	40 × 10 ⁶ sel
Follow-up (bulan)	Bulan ke-3, 6, 12, 18, 24	Minggu ke-1, 3, 4, 6, 9, 12,	Bulan ke-3, 6, 12	Bulan ke 1, 3, 6, dan 12	Hari ke-8, bulan ke 3, 6, dan 23

Ukuran hasil	WOMAC, NPRS/NRS-11, SF-36, MRI	VAS, WOMAC, AqoL-4D, MOAKS	VAS, WOMAC, MRI (WORMS), Rosenberg X-Ray,	VAS, WOMAC, ICOAP, MRI	VAS, WOMAC, SF-12, Lequesne algofunctional indices, MRI
---------------------	--------------------------------	----------------------------	---	------------------------	---

ACR, American College of Rheumatology. ADMSC, *adipose-derived mesenchymal stem cell*. AqoL-4D, assessment of quality of life 4D questionnaire. BMI, *body mass index*. BMSC, *bone marrow-derived stem cell*. HA, *hyaluronic acid*. ICOAP, intermittent and constant osteoarthritis pain. IKDC, International Knee Documentation Committee. K-L, Kellgren-Lawrence grade. KOOS, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score. MOAKS, MRI Osteoarthritis Knee Score. MOCART, Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue. MRI, *magnetic resonance imaging*. NPRS, Numerical Pain Rating Scale. NSAIDs, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. OA, osteoarthritis. OMERACT- OARSI, Outcome Measures in Rheumatology Committee -Osteoarthritis Research Society International Responder Index Criteria. PGA, Patient Global Assessment. p-SC, *placenta-derived stem cell*. ROM, *range of motion*. SF-36, Short-form 36 questionnaire. UCMSC, *umbilical cord tissue-derived mesenchymal stem cell*. VAS, visual analogue scale. WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index. WORMS, Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score.

Lampiran 2. Penilaian Risiko Bias

Penulis	Lamo-Espinosa et al. ^[19]	Lu et al. ^[17]	Zhao et al. ^[23]	Lu et al. ^[20]
Tahun	2020	2020	2019	2019
Pembuatan Urutan Acak	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Penyembunyian Alokasi	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Pelaporan Selektif	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Bias Lainnya	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Penyamaran (Partisipan dan personel)	Risiko tinggi	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Penyamaran Penilaian Hasil	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Data Hasil Tidak Lengkap	Risiko tidak jelas	Risiko tidak jelas	Risiko rendah	Risiko rendah

Penulis	Lee et al. ^[24]	Soltani et al. ^[26]	Freitag et al. ^[27]	Matas et al. ^[10]
Tahun	2019	2019	2019	2019
Pembuatan Urutan Acak	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Penyembunyian Alokasi	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko tidak jelas
Pelaporan Selektif	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Bias Lainnya	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko tidak jelas
Penyamaran (Partisipan dan personel)	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko tinggi	Risiko rendah
Penyamaran Penilaian Hasil	Risiko rendah	Risiko tidak jelas	Risiko rendah	Risiko rendah
Data Hasil Tidak Lengkap	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah

Penulis	Song et al. ^[25]	Kuah et al. ^[28]	Lamo-Espinosa et al. ^[21]	Gupta et al. ^[22]	Vega et al. ^[29]
Tahun	2018	2018	2016	2016	2015
Pembuatan Urutan Acak	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Penyembunyian Alokasi	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah

Pelaporan Selektif	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Bias Lainnya	Risiko tidak jelas	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Penyamaran (Partisipan dan personel)	Risiko rendah	Risiko tinggi	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Penyamaran Penilaian Hasil	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko tinggi	Risiko tidak jelas	Risiko rendah
Data Hasil Tidak Lengkap	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah

Lampiran 3. Tabel Efikasi Radiologis Injeksi MSC Intra-Artikular

Ukuran Hasil	Referensi	Intervensi			Kontrol	p value
WORMS	Matas et al. 2019 ^[10]		Dosis Tunggal	Dosis Berulang		
		Baseline	46,1± 18,1	40,1 ± 25,7	30,9± 25,1	0,21
		6 Bulan	46,1± 18,1	40,6 ± 21,4	33,2 ± 25,7	0,3
		12 Bulan	41,5± 14,3	40,5 ± 23,9	33,6 ± 26,3	0,15
	Gupta et al. 2016 (Grup 1) ^[22]		Dosis Level 1	Dosis Level 2		
		Baseline	67,0± 19,8	78,8± 40,9	76,5 ± 23,5	-
		6 Bulan	67,5± 20,5	77,9 ± 41,2	74,9 ± 22,4	0,5521
		12 Bulan	66,1± 19,2	78,0 ± 41,1	74,9 ± 22,5	0,531
	Gupta et al.		Dosis	Dosis		

	2016 (Grup 2) ^[22]		Level 3	Level 4		
		Baseline	71,3 ± 21,4	62,0 ± 17,9	70,8 ± 14,7	-
		6 Bulan	71,4 ± 20,9	62,0 ± 17,7	69,9 ± 14,3	0,736
		12 Bulan	67,0 ± 20,9	60,6 ± 15,7	72,3 ± 15,2	0,0609
	Lamo-Espinosa et al. 2016 ^[21]		Dosis Rendah	Dosis Tinggi		
		Baseline	75 (64, 107)	60 (53, 84)	79 (41, 94)	-
		6 Bulan	70 (57, 126)	53 (51, 90)	78 (34, 107)	
		12 Bulan	90 (67, 140)	53 (46, 82)	83 (25, 95)	
	Zhao et al. 2019 ^[23]		Baseline	48 Minggu	-	
		Dosis Rendah	14,43 ± 7,06	15,10 ± 6,90		0,918
		Dosis Sedang	12,42 ± 7,16	12,38 ± 7,17		0,985
		Dosis Tinggi	10,88 ± 5,45	11,04 ± 5,02		0,758
Ukuran Defek Kartilago (mm²) (selisih dari baseline)	Lee et al. 2019 ^[24]	2,39 ± 14,54			35,61±58,80	0,0051
Volume Kartilago (mm³) (selisih dari baseline)	Lu et al. 2020 ^[17]	Dosis Rendah	Dosis Sedang	Dosis Tinggi	-	-
		54,58	-224,42	-210,25		
	Kuah et al. 2018 ^[28]		Dosis Tinggi	Dosis Rendah		
		LT	-78	11,1	-95,4	-
		MT	-73,8	-30,3	-15,4	

LT, Lateral Tibial. MT, Medial Tibial. WORMS, Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score.

Lampiran 4. Tabel Evaluasi Efek Samping.

Efek Samping	Referensi	Intervensi (n/%)		Kontrol (n/%)
Arthralgia	Lee et al. 2019 ^[24]	6 (50)		-
	Lu et al. 2020 ^[17]	Dosis Rendah	Lutut Kanan: 4 (57,14), Lutut Kiri: 3 (42,86)	-
		Dosis Sedang	Lutut Kanan: 8 (100), Lutut Kiri: 5 (62,50)	
		Dosis Tinggi	Lutut Kanan: 6 (85,71), Lutut Kiri: 6 (85,71)	
	Lamo-Espinosa et al. 2020 ^[19]	5 (20,83)		1 (3,85)
	Vega et al. 2015 ^[29]	7 (47)		5 (33)
	Lamo-Espinosa et al. 2016 ^[21]	Dosis Rendah	3 (30)	1 (10)
		Dosis Tinggi	6 (60)	
	Matas et al. 2019 ^[10]	Dosis Tunggal	1 (11)	Injeksi Pertama: 1 (12,5) , Injeksi Kedua: 1 (12,5)
		Dosis Berulang	Injeksi Pertama: 2 (22) , Injeksi Kedua: 1 (11)	
	Kuah et al. 2018 ^[28]	Dosis Rendah	6 (75)	4 (100)
		Dosis Tinggi	8 (100)	
	Song et al. 2018 ^[25]	Dosis Rendah	0 (0)	-
		Dosis Sedang	2 (15,7)	
		Dosis Tinggi	2 (16,7)	
Efusi Sendi	Lee et al. 2019 ^[24]	2 (16,67)		1 (8,33)
	Lu et al. 2020 ^[17]	Dosis Rendah	Lutut Kanan: 1 (14,29), Lutut Kiri: 1 (14,29)	-
		Dosis Sedang	Lutut Kanan: 1 (12,50), Lutut Kiri: 0 (0)	

		Dosis Tinggi	Lutut Kanan: 1 (14,29), Lutut Kiri: 0 (0)	
	Soltani et al. 2019 ^[26]		4 (40)	-
	Kuah et al. 2018 ^[28]	Dosis Rendah	6 (75)	3 (75)
		Dosis Tinggi	3 (37,5)	
	Vega et al. 2015 ^[29]		8 (53)	9 (60)
Sinovitis	Song et al. 2018 ^[25]	Dosis Rendah	7 (58,3)	-
		Dosis Sedang	5 (41,7)	
		Dosis Tinggi	4 (33,3)	
	Matas et al. 2019 ^[10]	Dosis Tunggal	3 (33)	Injeksi Pertama: 2 (22) , Injeksi Kedua: 3 (37,5)
		Dosis Berulang	Injeksi Pertama: 3 (33) , Injeksi Kedua: 4 (44)	
	Gupta et al. 2016 ^[22]	Dosis Level 4	1 (10)	-
Edema	Song et al. 2018 ^[25]	Dosis Rendah	1 (8,3)	-
		Dosis Sedang	0 (0)	
		Dosis Tinggi	0 (0)	
	Lu et al. 2020 ^[17]	Dosis Rendah	Lutut Kanan: 0 (0), Lutut Kiri: 3 (42,89)	-
		Dosis Sedang	Lutut Kanan: 3 (37,5), Lutut Kiri: 2 (25)	
		Dosis Tinggi	Lutut Kanan: 3 (42,86), Lutut Kiri: 4 (57,14)	

CLINICAL OUTCOMES OF IVERMECTIN IN COVID-19 TREATMENT: AN EVIDENCE-BASED CASE REPORT FROM SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES

Jason Theola,¹ Muhammad Ikrar Hermanadi,¹ Kahlil Gibran,¹ Syarifaha Ihsan¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta

ABSTRACT

Korespondensi:

Jason Theola

Email Korespondensi:

jasontheola@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 27 Juli 2021
Selesai revisi: 21 Oktober
2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.411

Background: Ivermectin has demonstrated beneficial results on clinical outcomes in COVID-19 patients. Several countries have included ivermectin in their guidelines, though WHO recommended against its usage. Therefore, this study was aimed to establish the clinical outcomes of ivermectin in COVID-19 patients by an evidence-based method.

Case Illustration: A 23-year-old man was diagnosed COVID-19 with a positive RT-PCR result three days after the first day of his symptoms. He was prescribed 500 mg paracetamol tablets, vitamin C 2 x 500 mg, vitamin D 1000 mg, and zinc sulfate monohydrate 2 x 20 mg as supportive outpatient treatment. He then bought ivermectin tablets online and consumed regularly one tablet per day. He came back to take the RT-PCR test after ten days he was diagnosed because he felt that his symptoms improved. The result of this RT-PCR test was negative.

Method: Article searching was completed in PubMed, Cochrane, and Scopus from July 9 - 10 2021. The results were limited to only systematic reviews and meta-analyses. Hand searching was conducted to obtain relevant studies from external resources. The results were evaluated using inclusion and exclusion criteria. The full texts were obtained and critically reviewed using Oxford Centre for Evidence-Based Medicine critical appraisal tools.

Result: Three systematic reviews and meta-analyses were selected and critically reviewed. All three studies were considered valid, important, and applicable. However, the quality of these studies varied from low to high.

Conclusion: Overall studies showed that ivermectin has the potency to improve clinical outcomes in COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, Ivermectin, Outcomes

HASIL UJI KLINIS IVERMECTIN DALAM PENGOBATAN COVID-19: LAPORAN KASUS BERDASARKAN TINJAUAN SISTEMATIS DAN META ANALISIS

ABSTRAK

Latar Belakang: Ivermectin telah menunjukkan luaran klinis yang baik pada pasien COVID-19. Beberapa negara telah memasukkan ivermectin ke dalam panduan tata laksana mereka walaupun WHO merekomendasikan untuk tidak menggunakan obat tersebut. Studi ini bertujuan untuk menelaah luaran klinis ivermectin pada pasien COVID-19 dengan metode berbasis bukti.

Ilustrasi Kasus: Seorang pria 23 tahun terdiagnosis COVID-19 dengan RT-PCR positif tiga hari sejak timbul gejala. Pasien diresepkan paracetamol tablet 500 mg, vitamin C 2 x 500 mg, vitamin D 1000 mg, dan zinc sulfate monohydrate 2 x 20 mg sebagai terapi suportif rawat jalan. Pasien kemudian membeli ivermectin secara online dan mengonsumsi teratur satu tablet per hari. Pasien datang kembali sepuluh hari untuk uji RT-PCR setelah terdiagnosis karena merasa gejala telah membaik. Hasil RT-PCR negatif.

Metode: Penelusuran artikel dilakukan di *PubMed*, *Cochrane*, dan *Scopus* pada 9 – 10 Juli 2021. Hasil penelusuran terbatas pada tinjauan sistematis dan meta-analisis. Telusuran dilakukan untuk memperoleh studi relevan dari sumber eksternal. Hasil yang diperoleh dievaluasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. *Full-text* diperoleh dan ditelaah kritis menggunakan *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine critical appraisal tools*.

Result: Tiga tinjauan sistematis dan meta-analisis dipilih dan ditelaah kritis. Ketiga studi absah, penting, dan mampu diterapkan. Akan tetapi, kualitas studi bervariasi dari rendah ke tinggi.

Kesimpulan: Keseluruhan studi menunjukkan ivermectin mempunyai potensi untuk meningkatkan luaran klinis pasien COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, ivermectin, luaran

1. INTRODUCTION

On July 12, 2021, Indonesia faced the highest peak of 40,427 new daily coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases for the first time in one and a half years of the pandemic.^[1] Medical resource, hospital beds, personal protective equipment (PPE), oxygen, and medical staff were facing a shortage.^[2]

COVID-19 clinical symptoms varied from mild conditions such as cough, fever, and anosmia to severe and critical conditions such as respiratory distress, arrhythmia, sepsis, and shock.^[3-5] Although many drugs, such as azithromycin, levofloxacin, oseltamivir, favipiravir, and remdesivir, have been used for treatment, their results have variable success.^[6-10] These drugs are beneficial in treating COVID-19 because of their effect on cytokine storm, which is a major factor in clinical progression.^[11]

Despite the extensive use and studies regarding antivirals, antimalarials, antibiotics, and corticosteroids in COVID-19, the utility of anti-parasitic drugs have mostly been overlooked.^[12-15] Several countries have included ivermectin in their treatment guidelines, though WHO recommended against its usage except for clinical trials.^[16-18] Therefore, this study was aimed to establish the clinical outcome of ivermectin, either as single or adjuvant therapy, in COVID-19 patients by an evidence-based method.

2. CASE ILLUSTRATION

2.1 Anamnesis

A 23-year-old man was diagnosed COVID-19 with a positive RT-PCR result three days after the first day of his symptoms. On the first day, he experienced a 38.1°C fever and dry cough. Muscle pain occurred on the second day of his disease and was relieved. On the third day, his muscle pain was relieved and anosmia occurred.

2.2 Physical Examination

His body weight was 62 kilograms. Respiratory rate was 18 per minute, pulsation was 94 per minute, oxygen saturation was 98%, and blood pressure was 126/82 mmHg.

2.3 Treatment

He was prescribed 500 mg paracetamol tablets, vitamin C 2 x 500 mg, vitamin D 1000 mg, and zinc sulfate monohydrate 2 x 20 mg as supportive outpatient treatment. He asked the doctor to prescribe him ivermectin because of the information about the good outcomes of ivermectin in improving clinical symptoms. The doctor refused to prescribe him ivermectin because of lacking evidence of this drug. He then bought 12 mg ivermectin tablets online and consumed regularly one tablet per day.

2.4 Follow Up

He came back to take the RT-PCR test after ten days he was diagnosed because he felt that his symptoms improved. The result of this RT-PCR test was negative.

3. METHODS

Clinical questions were determined based on the population, intervention, comparison, and outcome (PICO) of this study. The population (P) is symptomatic adult COVID-19 patient; the intervention (I) is ivermectin; the comparison (C) is standard therapy or placebo; the outcome (O) is clinical improvement and viral clearance. The PICO and clinical question are provided in **Table 1**.

Table 1. Clinical Question

Population	Intervention	Comparison	Outcome
Symptomatic adult COVID-19 patients	Ivermectin	Standard therapy or placebo	Clinical improvement and viral clearance
Clinical aspect	Intervention		
Study design	systematic review and meta-analysis		
Clinical question	Is ivermectin capable of providing clinical improvement and viral clearance in COVID-19 patients?		

The literature search was conducted on July 9th – 10th 2021 with keywords that were appropriate to the authors' clinical questions. A literature search was done using the booleans OR and AND in PubMed, Cochrane, and Scopus. In addition, hand searching was also conducted to obtain relevant studies from external sources. The

search strategy and keywords used are provided in **Table 2**.

Title screening was performed based on a study design that was appropriate to the authors' clinical questions. Article selection was limited to systematic reviews and meta-analyses. Articles not written in English and not PICO compliant were excluded. Full-text selection is based on the availability of full-text articles. Double screening was carried out to exclude duplicate articles.

These studies were critically reviewed using the Oxford Center of Evidence-based Medicine (CEBM) critical appraisal tools by two authors. The results were extracted and noted in a spreadsheet. If there is a difference of perception between the two authors, the determination of the results is carried out based on a third party who is also one of the authors. The search and selection process is presented in **Figure 1**.

Table 2. Search Results

Database	Keywords in Search	Result
PubMed	("covid 19"[All Fields] OR "covid 19"[MeSH Terms] OR "covid 19 vaccines"[All Fields] OR "covid 19 vaccines"[MeSH Terms] OR "covid 19 serotherapy"[All Fields] OR "covid 19 serotherapy"[Supplementary Concept] OR "covid 19 nucleic acid testing"[All Fields] OR "covid 19 nucleic acid testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 serological testing"[All Fields] OR "covid 19 serological testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 testing"[All Fields] OR "covid 19 testing"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[MeSH Terms] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication]) OR "SARS-CoV2"[All Fields] AND ("ivermectin"[MeSH Terms] OR "ivermectin"[All Fields] OR "ivermectine"[All Fields] OR "ivermectin s"[All Fields] OR "ivermectins"[All Fields])	243
Cochrane	#1 COVID-19 therapy #2 ivermectin #3 treatment outcome #1 AND #2 AND #3	27
SCOPUS	covid-19 AND therapy AND ivermectin AND treatment AND outcome	530
Hand searching	COVID-19 AND ivermectin AND outcome	

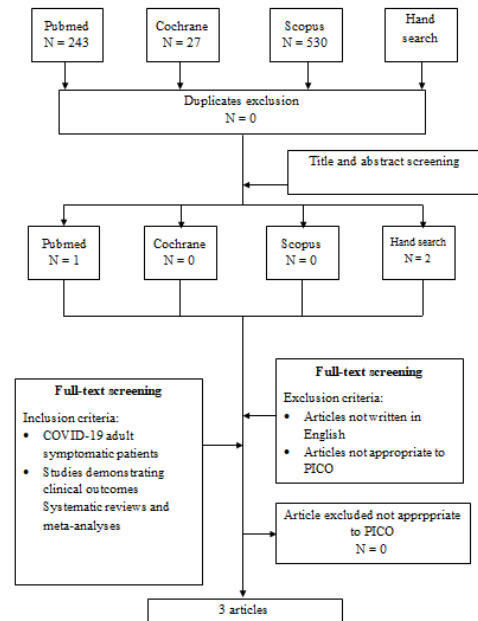


Figure 1. Search and Selection Process

4. RESULT

A total of 800 articles were obtained from searches on the PubMed, Cochrane, and SCOPUS databases. Three relevant studies were obtained for the preparation of this study. The summary of the studies can be seen in **Table 3**. All studies showed that ivermectin has a statistically significant effect on better clinical outcomes in COVID-19 patients.

Three systematic reviews and meta-analyses were reviewed with the Oxford CEBM critical appraisal tools specifically for systematic reviews and meta-analyses. The critical appraisal results of the systematic reviews and meta-analyses can be seen in **Table 4**. All three studies were considered valid. However, Padhy BM et al included low-quality studies with a high risk of bias.^[19]

All these meta-analyses were also considered important due to their significant variables correlation and their precisions showed by the narrow range of confidence intervals. However, it also should be noted that the studies of Hariyanto TI et al and Hill A et al have significant heterogeneity showed by high I^2 values.^[20,21]

All these studies were also considered applicable because the characteristics of the participants included in these studies were similar to the authors' patients. However,

education to the patients about this drug was required because ivermectin still needed more trials to prove its efficacy in treating viral diseases such as

COVID-19, therefore this drug can't be administered freely.

Table 3. Study Summary

Author	Subject	Results
Padhy BM et al ^[19] (2020)	Four observational studies with a total of 629 patients	Clinical improvement was better in the ivermectin group than in the control group (3 studies, n = 483, OR = 1.98, 95% CI: 1.11, 3.53, p = 0.02, I ² = 0%)
Hariyanto TI et al ^[20] (2021)	Nineteen randomized controlled trials with a total of 2768 patients	Viral clearance rate by negative RT-PCR in ivermectin vs control/placebo (9 studies, n = 1205) RR 1.23 [95% CI: 1.02, 1.51; p = 0.04, I ² = 91%], viral clearance time RT-PCR in ivermectin vs control/placebo (6 studies, n = 782) MD -3.29 days [95% CI: -5.69, -0.89; p = 0.007, I ² = 96%], rate of clinical improvement of ivermectin vs control/placebo (8 studies, n = 1535) RR 1.23 [95% CI: 1.03, 1.46; p = 0.02, I ² = 85%], time to clinical improvement of ivermectin vs control/placebo (6 studies, n = 950) MD -0.68 days [95% CI: -1.07, -0.29; p = 0.0007, I ² = 68%].
Hill A et al ^[21] (2021)	Twenty four randomized controlled trials with a total of 3328 patients	Duration of viral clearance of study group vs control MD -3 days, 95% CI -4.96, -1.03; p = 0.003. RT PCR results were negative on days 6 - 7 in the study group vs. control RR 1.35 95% CI: 1.05, 1.75; p = 0.02, I ² = 56%. Duration of clinical improvement in study group vs control MD -1.58 days, 95% CI -2.8, -0.35, p = 0.01. Clinical improvement at 7-10 days in the study group vs. control RR 1.29 95% CI: 1.12, 1.47; p = 0.003, I ² = 80%.

*CI: confidence intervals; MD: mean difference; RR: relative risk; p < 0.05 is statistically significant

Table 4. Critical Appraisal of Systematic Reviews and Meta-analyses

	Padhy BM et al ^[19] (2020)	Hariyanto TI et al ^[20] (2021)	Hill A et al ^[21] (2021)
Validity			
Is PICO appropriate?	Yes: P: symptomatic adult COVID-19 patients; I: ivermectin added to standard therapy; C: standard therapy; O: mortality, hospitalization, duration of virological clearance, clinical improvement	Yes: P: COVID-19 patients; I: ivermectin; C: standard therapy or placebo; O: severity, mortality, negative RT-PCR result, duration of illness until negative RT-PCR, symptom improvement, duration until symptom improvement, duration of hospitalization	Yes: P: COVID-19 patients; I: ivermectin; C: standard therapy or placebo; O: mortality, duration of virological clearance, negative PCR result on day 7, clinical improvement, duration to clinical improvement, mechanical ventilation, duration of hospital stay, number of hospitalizations
PICO compatibility with traceability?	Yes: "Ivermectin" OR "Anthelmintic" AND "COVID-19" OR "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"	Yes: 'ivermectin' OR 'stromectol' OR 'stromectal' OR 'sklice' OR 'ivomec' OR 'mectizan' AND 'SARS-CoV-2', OR 'coronavirus disease 2019' OR 'Covid-19'	Yes: COVID, SARS-CoV-2, and ivermectin
Is the evidence appropriate?	Yes	Yes	Yes
Has the study been critically reviewed?	Yes, risk of bias was assessed by ROBINS-I, publication bias was assessed by funnel plot, quality of evidence was assessed by GRADE profiler software	Yes, study quality is assessed by Jadad scale assessment	Yes, the risk of bias is assessed with the Cochrane Collaboration risk of bias standardized assessment tool
High-quality studies?	No	Moderate to high quality	Low to good quality
Tables and plots match?	Yes	Yes	Yes
Heterogeneity clear?	Yes	Yes	Yes
Valid?	Yes	Yes	Yes
Importance			
Study results	Clinical improvement was better in the study group than in the control (3 studies, n = 483, OR = 1.98, 95% CI: 1.11, 3.53; p = 0.02, I ² = 0%)	Virological clearance rate by negative RT-PCR in ivermectin vs control/placebo (9 studies, n = 1205) RR 1.23 [95% CI: 1.02, 1.51; p = 0.04, I ² = 91%], virological clearance time RT-PCR in ivermectin vs control/placebo (6 studies, n = 782) MD -3.29 days [95% CI: -5.69, -0.89; p = 0.007, I ² = 96%], rate of clinical improvement of ivermectin vs control/placebo (8 studies, n = 1535) RR 1.23 [95% CI: 1.03, 1.46; p = 0.02, I ² = 85%], time to clinical improvement of ivermectin vs control/placebo (6 studies, n = 950) MD -0.68 days [95% CI: -1.07, -0.29; p = 0.0007, I ² = 68%].	Duration of virological clearance of study group vs control MD -3 days, 95% CI: -4.96, -1.03, p = 0.003. RT-PCR results were negative on days 6 - 7 in the study group vs. control RR 1.35 95% CI: 1.05, 1.75; p = 0.02, I ² = 56%. Duration of clinical improvement in study group vs control MD -1.58 days, 95% CI: -2.8, -0.35; p = 0.01. Clinical improvement at 7-10 days in the study group vs. control RR 1.29 95% CI: 1.12, 1.47; p = 0.003, I ² = 80%.
Important?	Yes	Yes	Yes
Applicability	Yes, all three studies were applicable because the characteristics of the participants included in these studies were similar to the authors' patient		

*CI: confidence intervals; MD: mean difference; RR: relative risk; p < 0.05 is statistically significant

5. DISCUSSION

Ivermectin, a widely-used anti-parasitic drug with a favorable safety profile, has demonstrated beneficial results on clinical outcomes in COVID-19 patients due to its ability to inhibit importin (IMP) α/β integrase which allows nuclear import of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) in vitro.^[22-24] Other observational studies have also evaluated the effectiveness of ivermectin in COVID-19 patients and reported favorable results.^[25-28]

Clinical outcome in this study is shown by clinical improvement and negative RT-PCR results. Overall studies showed that there was clinical improvement in all symptomatic patients from mild to severe symptoms.^[19-21] The duration of clinical recovery and negative RT-PCR were also demonstrated in Hariyanto TI et al^[20] and Hill A et al^[21], this also showed a statistically significant correlation. However, it should also be noted that the quality of studies included in Padhy BM et al^[19] study was very low due to the risk of bias, indirectness, inconsistency, and publication bias.

The administration dose of ivermectin in treating COVID-19 is still unclear. In Padhy BM et al study, the ivermectin dose varied from 150 to 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight given as a single dose.^[19] On the other hand, the ivermectin dose in Hill et al study varied from 0.2 mg/kg for one day to 0.6 mg/kg for five days.^[21] In an animal study, subcutaneous ivermectin injection 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in hamsters did not affect viral loads. However, there was a decrease in olfactory deficit and interleukin-6 (IL-6): IL-10 ratio in the lung.^[29] The wide range of ivermectin doses in Hill et al study explained that the dose of ivermectin in treating COVID-19 is still unclear, this also explains the significant heterogeneity in this study.^[21]

In severe COVID-19 patients, cytokine levels such as interleukin-6 (IL-6), IL-8, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) were elevated compared to mild to moderate cases.^[30] On the other hand, ivermectin also demonstrated anti-inflammatory effects both in vivo and in vitro studies by reducing IL-1, IL-6, and

TNF-alpha production and suppressing the lipopolysaccharide-induced nuclear factor-kappa B translocation.^[31] Ivermectin also prevents the "cytokine storm" typical of severe COVID-19. Cytokine storm involves STAT-3 mediated upregulation of TNF α and IL-6 in macrophages. STAT-3 is responsible for the transcription of IL-6 which leads to an increase in TGF- β causing lung fibrosis. This also explains the effect of ivermectin in treating severe COVID-19.^[32]

These findings also supported the results of subgroup analysis in Hariyanto TI et al^[20] study which also demonstrated that there was statistically significant difference in clinical outcomes of severe COVID-19 patients between ivermectin group and control group. Among the severe COVID-19 patients, there was improvement in clinical recovery rate ($n = 260$, RR 1.66; 95% CI: 1.37, 2.00; $p < 0.0001$, $I^2 = 10\%$) and clinical recovery duration (6 studies, $n = 950$, MD -1 days; 95% CI: -1.14, -0.86; $p = 0.0001$, $I^2 = 0\%$).^[20]

A negative RT-PCR result is associated with SARS-CoV2 viral clearance. Several studies reported that ivermectin has the potential to inhibit viral replication and assembly.^[33,34] Hariyanto TI et al^[20] and Hill A et al^[21] also demonstrated that ivermectin improved the duration and rate of negative RT-PCR results in COVID-19 patients. However, the mechanism of this process is still not clearly described.

Although all three studies were applicable according to the critical review, ivermectin was still not recommended by WHO in treating COVID-19 except for clinical trials.^[16-18] This was due to the ongoing trials which weren't completed. The existing studies also included very minimal RCTs, hence it was prone to bias due to observational studies. The mechanism of action of this drug in treating COVID-19 should be explored in further studies. The maximum dose should also be investigated to determine the safety of this drug. Further high-quality clinical trials were required to establish the efficacy of this anti-parasitic drug in treating viral diseases such as COVID-19.

More studies should also be conducted to evaluate the efficacy of this drug in treating each symptomatic degree of COVID-19 from mild to critical separately.

6. CONCLUSION

Overall studies showed that ivermectin has the potency to improve symptoms and virological clearance in COVID-19 patients. Ivermectin might also have the potential to reduce the duration of clinical recovery and virological clearance. However, the quality of these studies varied from low to high. More high-quality trials are required to evaluate the efficacy and safety of ivermectin in treating COVID-19. The mechanism of action of this drug in treating COVID-19 should be more investigated. Ivermectin dose administered to the COVID-19 patients should be also evaluated in further studies.

REFERENCES

1. Peta sebaran COVID-19 [Internet]. 2021 Jul 12 (cited 2021 Jul 12). Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19>
2. Hospitals are overflowing as the second COVID-19 wave worsens in Indonesia, yet to reach its peak [Internet]. 2021 Jul 8 (cited 2021 Jul 12). Available from: <https://reliefweb.int/report/indonesia/hospitals-are-overflowing-second-covid-19-wave-worsens-indonesia-yet-reach-its-peak>
3. Hariyanto TI, Rizki NA, Kurniawan A. Anosmia/Hyposmia is a good predictor of coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a meta-analysis. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2020;25:e170-e174. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1719120>
4. Kwenandar F, Japar KV, Damay V, Hariyanto TI, Tanaka M, Lugito NPH, et al. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular system: a narrative review. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;29:100557. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100557>
5. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Trav Med Infect Dis*. 2020;34:101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
6. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Kean S, Te Haypheng, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a literature review. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):667-673. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>
7. Wu R, Wang L, Kuo HD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, et al. An update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 11]. *Curr Pharmacol Rep*. 2020;1-15.
8. Gul MH, Htun ZM, Shaukat N, Imran M, Khan A. Potential specific therapies in COVID-19. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620926853.
9. Wu J, Wu B, Lai T. Compassionate Use of Remdesivir in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25): e101.
10. Tufan A, Avanoğlu Güler A, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-1):620-32
11. Buonaguro FM, Ascierto PA, Morse GD, Buonaguro L, Puzanov I, Tornesello ML, et al. Covid-19: time for a paradigm change. *Rev Med Virol*. 2020;30(5):e2134. <https://doi.org/10.1002/rmv.2134>
12. Rabby MII. Current drugs with potential for treatment of COVID-19: A literature review. *J Pharm Pharm Sci*. 2020;23(1):58-64. doi: 10.18433/jpps31002. PMID: 32251618.
13. Gilzad-Kohan H, Jamali F. Anti-Inflammatory properties of drugs used to control COVID-19 and their effects on the renin-angiotensin system and angiotensin-converting enzyme-2. *J*

- Pharm Pharm Sci. 2020; 23:259-277. doi: 10.18433/jpps31346. PMID: 32735768.
14. Otabil KB, Gyasi SF, Awuah E, Obeng-Ofori D, Atta-Nyarko RJ, Andoh D, et al. Prevalence of onchocerciasis and associated clinical manifestations in selected hypoendemic communities in Ghana following long-term administration of ivermectin. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):431. Published 2019 May 17. doi:10.1186/s12879-019-4076-2
 15. Wanji S, Ndongmo WPC, Fombad FF, Kengne-Ouafo JA, Njouendou AJ, Tchounkeu YFL, et al. Impact of repeated annual community directed treatment with ivermectin on loiasis parasitological indicators in Cameroon: Implications for onchocerciasis and lymphatic filariasis elimination in areas co-endemic with Loa loa in Africa. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(9):e0006750. Published 2018 Sep 18. doi: 10.1371/journal.pntd.0006750
 16. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19 [Internet]. 2021 Jul 6 (cited 2021 Jul 12). Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.2>
 17. Ministerio de Salud, República del Perú. Resolución ministerial No. 270-2020-MINSA. Accessed December 19, 2020. Available from: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/694719/RM_270-2020-MINSA.PDF
 18. Ministerio de Salud, Gobierno del Estado de Bolivia. Resolución ministerial No. 0259. Accessed December 19, 2020. <https://www.minsalud.gob.bo/component/downloads/?task=download.send&id=425&catid=27&m=0&Itemid=646>
 19. Padhy BM, Mohanty RR, Das S, Meher BR. Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci.* 2020;23:462-469. doi: 10.18433/jpps31457. PMID: 33227231.
 20. Hariyanto TI, Halim DA, Rosalind J, Gunawan C, Kurniawan A. Ivermectin and outcomes from Covid-19 pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trial studies. *Reviews in Medical Virology.* n/a(n/a):e2265.
 21. Hill A, Garratt A, Levi J, Falconer J, Ellis L, McCann K, et al. Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. *Open Forum Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Jul 6 [cited 2021 Jul 20];(ofab358). Available from: <https://doi.org/10.1093/ofid/>
 22. Omura S. Ivermectin: 25 years and still going strong. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31(2):91-98. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.08.023
 23. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020; 178:104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787
 24. Jans DA, Martin AJ, Wagstaff KM. Inhibitors of nuclear transport. *Curr Opin Cell Biol.* 2019; 58:50-60. doi: 10.1016/j.ceb.2019.01.001
 25. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, Dakhil BD, Al Mashhadani MM, Aljabory AM, et al. Effectiveness of ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (pilot trial). *medRxiv* [Preprint] 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979>
 26. Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: The ICON Study. *Chest.* 2020 Oct 13: S0012-3692(20)34898-4. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.009
 27. Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim MR, Islam J, Guo D, He S. A randomized trial of ivermectin doxycycline and hydroxychloroquine-azithromycin therapy on COVID-19 patients. *Research Square* 2020.

- <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-38896/v1>
28. Bhattacharya R, Ghosh R, Kulshrestha M, Chowdhury S, Mukherjee R, Ray Indranil. Observational study on clinical features, treatment and outcome of COVID-19 in a tertiary care centre in India- a retrospective case series. medRxiv preprint 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20170282doi>
 29. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis.* 2020;103:214-216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33278625>
 30. Mulchandani R, Lyngdoh T, Kakkar AK. Deciphering the COVID-19 cytokine storm: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(1):e13429. <https://doi.org/10.1111/eci.13429>
 31. Zhang X, Song Y, Ci X, et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res.* 2008;57(11):524-529. <https://doi.org/10.1007/s00011-008-8007-8>
 32. Matsuyama T, Kubli SP, Yoshinaga SK, et al. An aberrant STAT pathway is central to COVID-19. *Cell Death Differ.* 2020;27:3209–25. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00633-7>
 33. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020:104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
 34. Ivermectin as a promising RNA-dependent RNA polymerase inhibitor and a therapeutic drug against SARS-CoV2: Evidence from in silico studies [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 27]. Available from: <https://www.researchsquare.com>

PERANG MELAWAN BAHAYA HOAKS COVID-19 DI DUNIA

Ridwan Balatif¹

¹Pendidikan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan

ABSTRAK

Korespondensi:

Ridwan Balatif

Email Korespondensi:

b.ridwan2503@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 18 Maret 2021
Selesai revisi: 14 Juli
2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.330

Pendahuluan: Virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) merupakan penyebab dari pandemi *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Hingga tanggal 24 Juli 2021 sekitar 192 juta orang terkonfirmasi COVID-19 secara global. Salah satu hal yang menyebabkan terhambatnya penanganan COVID-19 baik secara global maupun yang ada di Indonesia adalah akibat banyaknya beredar hoaks seputar COVID-19. Tujuan artikel ini ditulis untuk meningkatkan pemahaman seputar hoaks COVID-19 yang beredar dan semangat edukasi melawan hoaks terkait COVID-19

Pembahasan: Hoaks yang beredar di berbagai sosial media sekitar 89% diantaranya berupa rumor, 7,8% berupa teori konspirasi dan sisanya berupa stigma. Hoaks yang beredar ini bisa membahayakan orang lain seperti konsumsi alkohol untuk membunuh virus corona. Selain itu, adanya hoaks seperti "COVID-19 tidak ada" dapat mengakibatkan masyarakat abai terhadap protokol kesehatan yang berdampak pada terhambatnya penanganan COVID-19. Berbagai upaya telah dilakukan oleh pemerintah dalam memberantas informasi hoaks yakni dengan cara menangkap para pelaku penyebar informasi hoaks dan menciptakan *website* yang dapat digunakan untuk memberikan klarifikasi suatu informasi hoaks yang beredar.

Simpulan: Hoaks yang beredar di berbagai platform sosial media memberikan dampak yang besar dalam penanganan pandemi COVID-19. Diharapkan adanya kerjasama yang baik antara pemerintah dan masyarakat dalam memberantas informasi hoaks agar pandemi COVID-19 ini dapat segera diselesaikan

Kata Kunci: COVID-19, Edukasi, Hoaks, SARS-CoV-2

THE WAR AGAINST THE DANGER OF COVID-19 HOAX IN THE WORLD

ABSTRACT

Background: The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is the cause of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic. As of July 24, 2021, around 192 million people have confirmed COVID-19 globally. One of the things that hampers the handling of COVID-19 both globally and in Indonesia is the result of the large number of hoaxes circulating about COVID-19. The purpose of this article is written to increase understanding of the circulating COVID-19 hoaxes and the spirit of education against hoaxes related to COVID-19.

Discussion: About 89% of the hoaxes circulating on various social media are rumors, 7.8% are conspiracy theories and the rest are stigmas. This circulating hoax can harm others, such as consuming alcohol to kill the corona virus. In addition, the existence of hoaxes such as "Covid-19 does not exist" can result in people ignoring health protocols which have an impact on delaying the handling of COVID-19. Various efforts have been made by the government in eradicating hoax information, namely by arresting the perpetrators of spreading hoax information and creating a website that can be used to provide clarification of circulating hoax information.

Conclusion: Hoaxes circulating on various social media platforms have had a big impact in handling the COVID-19 pandemic. It is hoped that there will be good cooperation between the government and the community in eradicating hoax information so that this COVID-19 pandemic can be resolved soon

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, education, hoax

1. PENDAHULUAN

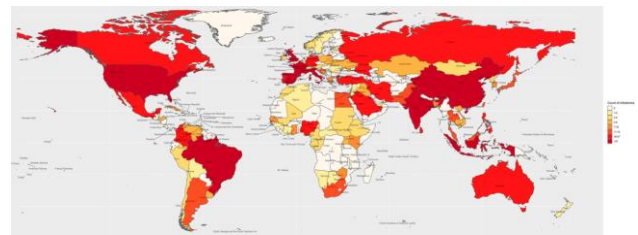
Penyakit *Coronavirus Disease-2019* (COVID-19) tengah berlangsung lebih dari 1,5 tahun semenjak ditetapkan sebagai pandemi oleh *World Health Organization* (WHO) pada tanggal 11 Maret 2020.¹ COVID-19 disebabkan oleh virus corona jenis *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus -2* (SARS-CoV-2). Pada tanggal 3 Oktober 2021, sekitar 234 juta orang terkonfirmasi COVID-19 dengan jumlah kematian sekitar 4,8 juta jiwa terjadi secara global. Untuk Indonesia sendiri, jumlah kasus konfirmasi COVID-19 hampir 4,2 juta dengan jumlah kematian mencapai 142 ribu jiwa.²

Salah satu yang menyebabkan sulitnya pengendalian kasus COVID-19 secara global dikarenakan banyaknya beredar berita palsu atau hoaks. Hoaks merupakan informasi yang direayasa untuk mengaburkan informasi sebenarnya atau upaya memutarbalikan fakta dengan menciptakan informasi yang meyakinkan tetapi kebenarannya tidak dapat dibuktikan.³ Hoaks bahkan bisa menyebabkan timbulnya sugesti, stigma ataupun tindakan yang membahayakan diri sendiri dan juga orang lain, seperti yang terjadi pada warga Iran yang meninggal dunia akibat konsumsi alkohol berlebihan yang dipercaya dapat membunuh virus corona didalam tubuh. Selain itu, adanya hoaks mengenai COVID-19 juga dapat menghambat dalam proses pengendalian kasus COVID-19. Kementerian Komunikasi dan Informatika (Kominfo) mendapatkan bahwa hingga 8 Agustus 2020 telah tersebar 1028 hoaks seputar COVID-19 di berbagai sosial media.⁴ Pada artikel ini, penulis memaparkan beberapa hoaks seputar COVID-19. Diharapkan artikel ini dapat membantu dalam meningkatkan pemahaman COVID-19 dan semangat edukasi dalam melawan hoaks seputar COVID-19.

2. PEMBAHASAN

Studi yang dilakukan oleh Islam *et al* (2020) terkait informasi seputar COVID-19 menemukan bahwa sebanyak 2311 informasi, 2049 (89%) informasi diantaranya merupakan sebuah rumor, 182 (7,8%) informasi merupakan teori

konspirasi. Dari informasi yang dilacak, 24% informasi berhubungan dengan transmisi dan mortalitas, 21% informasi terkait intervensi pengendalian, 19% informasi terkait pengobatan COVID-19. Selain itu, dari studi tersebut mendapatkan bahwa sebagian besar rumor, teori konspirasi dan stigma seputar COVID-19 dijumpai pada negara India, Indonesia, China, Amerika Serikat, Brazil, dan Spanyol (gambar 1).⁵



Gambar 1. Penyebaran informasi terkait COVID-19 pada tahun 2020.⁵

Berikut beberapa contoh hoaks terkait COVID-19 beserta penjelasannya

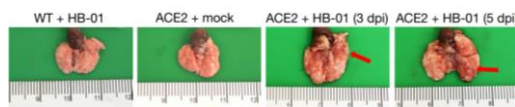
a. Virus corona itu tidak ada

Sejak masuknya virus corona di Indonesia hingga 2 Maret 2021, terdapat banyak pernyataan di berbagai media sosial media bahwa "*Virus corona itu tidak ada*". Virus corona sebagai penyebab COVID-19 ini telah dibuktikan dengan memenuhi Postulat Koch yang dimodifikasi oleh Thomas River yang khusus diperuntukkan agen patogen seperti virus. Terdapat enam kriteria untuk memenuhi Postulat Koch ini yakni:⁶

- 1) Isolasi virus dari inang yang sakit
- 2) Kultur dari sel host
- 3) Dapat melewati penyaring bakteri (*filterability*)
- 4) Memberikan gambaran penyakit yang serupa pada inang lain yang berasal dari spesies yang sama atau yang setara
- 5) Isolasi kembali dari virus
- 6) Terdeteksi respon imun spesifik khusus virus

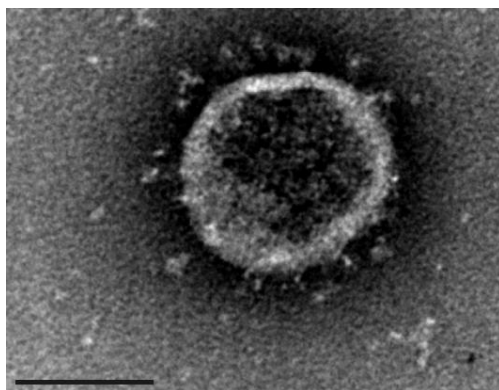
Tiga kriteria pertama telah memenuhi pada studi Zhu *et al* (2020).⁷ Tiga kriteria berikutnya telah terpenuhi pada penelitian Bao *et al* (2020). Penelitian Bao *et al* (2020) menggunakan mencit transgenik hACE2 (mencit yang telah

direayasa genetiknya sehingga sel pada mencit mampu mengekspresikan reseptor ACE-2 layaknya pada manusia). ACE-2 merupakan reseptor utama yang dibutuhkan oleh virus corona agar dapat menginfeksi sel targetnya. Ketika virus corona yang berasal dari kultur sel Vero diberikan pada dua kelompok mencit yakni mencit dengan transgenik dan mencit tipe *wild type*, titer virus corona hanya terdeteksi pada mencit transgenik dengan titer tertinggi pada hari ke-3 pasca paparan. Dari hasil pemeriksaan post-mortem, dijumpai pada paru mencit transgenik terdapat lesi multifokal dengan nodul-nodul (panah merah) sedangkan pada paru mencit *wild type* dijumpai paru dalam keadaan normal (gambar 2). Selain itu, dijumpai peningkatan antibodi spesifik pada kelompok mencit transgenik. Dari paru mencit transgenik juga berhasil di isolasi virus corona sehingga dapat diamati dengan menggunakan mikroskop elektron (gambar 3).⁸



Gambar 2. Pemeriksaan paru pada mencit.⁸

WT, *wild-type*; HB-01, Strain virus SARS-CoV-2; ACE2, *angiotensin converting enzyme -2*; dpi: *days post-infection*



Gambar 3. Virus corona yang diisolasi pada paru mencit transgenik⁸

b. COVID-19 tidak lebih berbahaya daripada influenza

Informasi ini masih sering dilontarkan oleh masyarakat terutama di sosial

media. Informasi ini diambil dari *website worlddoctorsalliance.com* yang sempat booming pada bulan Oktober 2020 lalu (gambar 4).

LOCKDOWN

- Covid has proved less deadly than previous influenza seasons – There were 50,100 flu deaths from December 2017 to March 2018 in England and Wales. There were 80,000 flu deaths in 1969. To date we have circa 42,000 covid related deaths in the UK.

Gambar 4. Informasi seputar perbandingan COVID-19 dengan flu.⁹

Penulis melakukan penelusuran terkait kematian akibat flu di Inggris dengan mencari data dari *Public Health England*. Berdasarkan penelusuran didapatkan bahwa jumlah kematian terkonfirmasi influenza pada minggu ke-40 2017 sampai dengan minggu ke-15 2018 sebanyak 372 kematian dari Inggris, Skotlandia dan Irlandia Utara.¹⁰ Angka kematian 50.100 jiwa yang tertulis pada *website worlddoctorsalliance* tersebut ternyata merupakan data dari *excess winter death* yang dipublikasikan dari *Office for National Statistics* (gambar 5).¹¹ *Excess winter death* adalah peningkatan jumlah kematian yang signifikan selama musim dingin dibandingkan dengan jumlah kematian pada selain musim dingin.¹²

4. Excess winter deaths in 2017 to 2018 are the highest recorded since the winter of 1975 to 1976

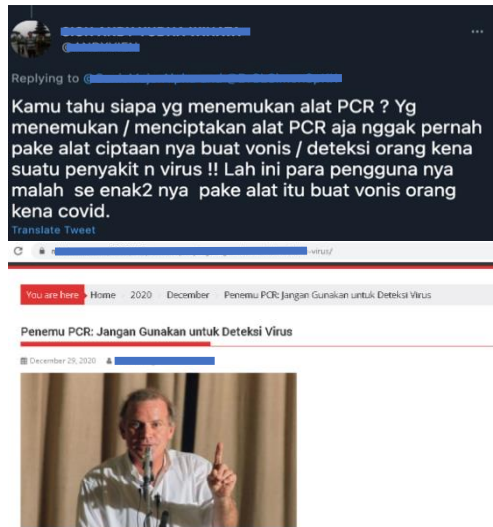
In the 2017 to 2018 winter period, there were an estimated 50,100 excess winter deaths (EWD) in England and Wales (Figure 1). The number of EWD observed in 2017 to 2018 was higher than all years since the 1975 to 1976 winter period when there were 58,100 EWD. However, the increase in EWD was similar to peaks observed in previous years such as 2014 to 2015, 1999 to 2000 and 1998 to 1999.

Gambar 5. Jumlah kematian pada musim dingin di negara Inggris dan Wales.¹²

c. PCR tidak dapat mendeteksi virus

Pernyataan ini dapat ditemukan di media sosial maupun *website* dan sering sekali orang-orang menggunakan pernyataan ini untuk menyangkal keakuratan dari *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Pernyataan ini diambil oleh beberapa orang yang menurut beberapa orang tersebut pernyataan itu berasal dari penemu PCR itu sendiri yakni Kary Mullis (gambar 6). PCR

dianggap tidak dapat mendeteksi virus apapun.



Gambar 6. Pernyataan PCR tidak dapat mendeteksi virus

Faktanya adalah Kary Mullis sendiri dalam menerbitkan patennya (gambar 7) atas penemuan PCR menyatakan bahwa berbagai penyakit infeksius dapat terdiagnosis dengan ditemukannya sekuens DNA pada suatu mikroorganisme (gambar 8)

United States Patent [19]		(11)	Patent Number:	5,656,493
Mullis et al.		(45)	Date of Patent:	*Aug. 12, 1997
[54] SYSTEM FOR AUTOMATED PERFORMANCE OF THE POLYMERASE CHAIN REACTION		4,582,789	4/1986	Shelton, III et al. 4356
[75] Inventors: Kary B. Mullis, LaJolla; Larry Johnson, San Jose; Richard A. Leath, Berkeley; Timothy J. Wernberg, Menlo Park, Calif.; Louis M. Mendi, Madison, Wis.; Joseph T. Widman, Fremont, Calif.		4,598,049	7/1986	Zabacka 4360
[73] Assignee: The Perkin-Elmer Corporation, Norwalk, Conn.		4,683,194	7/1987	Saito et al. 4356
[*] Notice: The term of this patent shall not extend beyond the expiration date of Pat. No. 5,038,852.		4,683,195	7/1987	Mullis et al. 4356
[21] Appl. No.: 199,508		4,683,202	7/1987	Mullis 4359
		4,685,041	8/1987	Richman 4351
		4,708,886	11/1987	Nelson 4272
		4,711,851	12/1987	McNamara 4253
		4,737,402	4/1988	Mullis et al. 4352
		4,800,159	1/1989	Mullis et al. 4352
		4,833,332	8/1989	Mullis et al. 4352
		4,838,155	8/1989	Olson et al. 4253
		4,865,186	9/1989	Coy et al. 4253
		4,865,866	9/1989	Coy et al. 4253
		4,889,818	12/1989	Orlandi et al. 4351
		4,933,146	6/1990	Mayer et al. 4253
		4,963,188	10/1990	Mullis et al. 4356
		4,981,401	1/1991	Stankovic et al. 4356
		5,038,852	8/1991	Johnson et al. 4357
		5,075,216	12/1991	Isaacs et al. 4356
		5,333,675	8/1994	Mullis et al. 4356

Gambar 7. Publikasi paten dari penemuan PCR¹³

Various infectious diseases can be diagnosed by the presence in clinical samples of specific DNA sequences characteristic of the causative microorganism. These include bacteria, such as *Salmonella*, *Chlamydia*, *Neisseria*; viruses, such as the hepatitis viruses, and parasites, such as the Plasmodium responsible for malaria. U.S. Patent Reexamination Certificate B1 4,358,535 issued to Falkow et al. on May 13, 1986 describes the use of specific DNA hybridization probes for the diagnosis of infectious diseases. A

Gambar 8. Pernyataan bahwa PCR dapat digunakan untuk mendiagnosis penyakit infeksius¹³

Fakta menarik lainnya adalah Kary Mullis bersama timnya juga pernah melakukan deteksi dari virus HIV dengan menggunakan PCR.¹⁴ Fakta ini dapat digunakan sebagai penyanggah

dari pernyataan hoaks bahwa PCR tidak dapat mendeteksi virus. Hingga saat ini pemeriksaan dengan menggunakan metode PCR tetap menjadi *gold standard* dalam menegakkan diagnosis COVID-19.¹⁵ Pemeriksaan dengan menggunakan metode PCR memiliki sensitivitas sebesar 79% dan spesifisitas sebesar 100% pada pemeriksaan pasien dengan COVID-19.¹⁶

d. Menggunakan masker dapat menyebabkan keracunan CO₂

Diameter ukuran dari molekul CO₂ sekitar 0,3 nm dan ukuran molekul O₂ berkisar 0,29 nm.¹⁷ Pada masker kain dan masker bedah memiliki kisaran ukuran pori-pori yakni 80-500µm.¹⁸ Hal ini membuktikan bahwa molekul CO₂ dan O₂ dapat keluar masuk dengan bebas melalui pori-pori masker. Studi oleh Rebmann *et al* (2013) menemukan bahwa perawat yang menggunakan masker N95 selama 12 jam mengalami sedikit peningkatan kadar CO₂ namun tidak sampai menyebabkan hiperkapnia (kadar CO₂ arteri ≥ 45 mmHg).¹⁹

e. Konsumsi alkohol dapat menyembuhkan COVID-19

Dilansir dari *Kompas.com* akibat beredarnya informasi ini sebanyak 44 warga negara Iran meninggal dunia akibat keracunan alkohol yang mereka percayai bahwa alkohol mampu membunuh virus corona didalam tubuh.²⁰ WHO menyatakan mengonsumsi alkohol tidak akan membunuh virus yang sudah berada di dalam tubuh.²¹ Alkohol atau etil alkohol atau etanol merupakan bahan memabukkan yang ditemukan pada produk seperti bir dan *wine*. Alkohol dihasilkan sebagai produk fermentasi dari gula, pati dan ragi. Konsumsi alkohol berlebihan dapat mengakibatkan kerusakan otak, dilatasi pembuluh darah yg menyebabkan panas tubuh hilang secara cepat, meningkatkan risiko kanker, kerusakan hati (sirosis), meningkatkan risiko kecelakaan, hingga koma dan kematian.²² Selain itu, alkohol juga dapat mengganggu kerja sistem imun yang menyebabkan tubuh akan rentan terinfeksi virus dan bakteri.²³

f. Vaksin Sinovac COVID-19 berisi virus hidup yang dilemahkan dan mengandung jaringan Kera Hijau Afrika (sel Vero)

Vaksin *CoronaVac* (nama sebelumnya *PiCoVacc*) yang dikembangkan oleh perusahaan *Sinovac Biotech* (China) merupakan jenis vaksin yang berisi virus utuh yang telah diinaktivasi atau dimatikan. Virus diinaktivasi dengan menggunakan β -propiolaktone. Virus corona dikultur terlebih dahulu pada sel Vero. Sel Vero ini hanya dipakai pada saat kultur virus. Ketika vaksin mencapai tahapan purifikasi (pemurnian), virus corona dimurnikan dengan menggunakan proses filtrasi dan kromatografi sehingga sel Vero tidak tercampur dengan komponen vaksin yang akan digunakan.²⁴

g. Otopsi pada pasien COVID-19 dilarang

Informasi ini penulis dapatkan pada *website* yang sama yakni *worlddoctorsalliance.com* (gambar 9). Faktanya banyak negara seperti Jerman, China, Amerika Serikat, Italia dan Jepang telah melakukan otopsi pada pasien COVID-19.²⁵⁻²⁹ Melalui otopsi ini bisa menjadi salah satu sarana untuk membantu dalam meningkatkan pemahaman seputar COVID-19.

• Autopsies have virtually been banned, no doubt leading to misdiagnosis of the true cause of deaths; and also reducing our understanding of the disease itself.

Gambar 9. Informasi pelarangan otopsi pasien COVID-19.⁹

Beredarnya informasi-informasi yang tidak dapat dipertanggungjawabkan ini dapat memberikan dampak yang membahayakan bagi diri sendiri dan juga orang lain. Selama pandemi COVID-19, terjadi peningkatan bentuk rasisme terhadap individu China di berbagai wilayah seperti di Amerika Serikat atau Jepang. Di negara Meksiko dan India, beberapa laporan kekerasan terhadap tenaga kesehatan pernah terjadi. Selain itu, berbagai informasi hoaks ini menyebabkan banyak masyarakat tidak mempercayai adanya COVID-19 ini.³⁰ Hal ini akan membuat terabaikannya protokol kesehatan

sehingga penanganan COVID-19 ini juga akan terhambat.

Di Indonesia telah dilakukan berbagai upaya dalam memberantas informasi hoaks. Upaya tersebut berupa membentuk *website* yang berisi meluruskan informasi hoaks yang beredar di masyarakat, *website* tersebut dapat diakses kapan saja dan dimana saja melalui <https://covid19.go.id/p/hoax-buster>.

Selain itu, upaya lainnya adalah dengan cara menangkap para penyebar hoaks. Contoh pada kasus penyebar hoaks yang menyebarkan informasi bahwa Kasdim 0817 meninggal usai disuntik vaksin, pelaku penyebar hoaks tersebut telah ditangkap polisi.³¹ Contoh lain penangkapan pelaku penyebar hoaks vaksin COVID-19 yang bisa hancurkan rakyat Indonesia, pelaku penyebaran tersebut terancam penjara selama 6 tahun.³² Tindakan dalam memberantas hoaks lainnya yakni dengan menghapus akun yang menyebarkan informasi hoaks. Sebanyak 351 akun telah dihapuskan oleh polisi melalui Satuan Tugas (Satgas) Operasi Aman Nusa II. Penghapusan akun-akun tersebut dikarenakan akun-akun tersebut terindikasi menyebarkan informasi hoaks seputar COVID-19.³³ Namun meskipun upaya-upaya tersebut telah dilakukan, informasi hoaks di Indonesia masih terus menjamur dimana-mana.

Informasi hoaks ini selain berasal dari dalam negeri, juga banyak beredar di luar negeri. Masyarakat diharapkan dapat memilah-milih informasi yang beredar dan apabila informasi tersebut tidak diketahui kebenarannya ataupun tidak dipahami, masyarakat diharuskan bertanya kepada ahlinya dalam topik informasi yang didapat. Selain itu, informasi hoaks yang berasal dari luar negeri, dapat diketahui kebenarannya melalui *website* <https://www.reuters.com/fact-check>.

Oleh karena itu, perlu kerjasama antara masyarakat dan pemerintah dalam memberantas informasi hoaks ini. Masyarakat diharapkan dapat aktif dalam melaporkan segala informasi hoaks yang ditemukan dan bertanya lebih dulu kepada ahlinya sebelum menyebarkan suatu informasi.

Pemerintah juga diharapkan dapat bergerak cepat dalam mengatasi dan menekan penyebaran informasi hoaks terutama dari sosial media.

3. KESIMPULAN

Salah satu penyebab pandemi COVID-19 yang tidak kunjung usai adalah banyaknya beredar informasi hoaks. Indonesia merupakan salah satu negara dengan tingkat penyebaran yang tinggi dari informasi hoaks. Adanya informasi hoaks dapat menyebabkan timbulnya sugesti, stigma ataupun tindakan yang membahayakan diri sendiri dan juga orang lain. Selain itu, adanya informasi-informasi ini dapat membuat masyarakat tidak mempercayai adanya pandemi COVID-19. Akibatnya masyarakat akan abai terhadap protokol kesehatan yang berujung terhambatnya penyelesaian pandemi COVID-19. Berbagai upaya telah dilakukan oleh pemerintah mulai dari menghapus berbagai akun penyebar informasi hoaks, menciptakan *website* untuk memeriksa kebenaran dari suatu informasi, dan melakukan penangkapan pada pelaku penyebar informasi hoaks. Diperlukan kerjasama yang baik antara masyarakat dan pemerintah dalam memberantas informasi hoaks yang beredar.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi Terkini Perkembangan *Coronavirus Disease* (COVID-19) Data dilaporkan sampai 3 Oktober 2021
3. Kementerian Komunikasi dan Informatika. Melawan "hoax". Available from: https://kominfo.go.id/content/detail/8790/melawan-hoax/0/sorotan_media
4. Kementerian Komunikasi dan Informatika. Kominfo mencatat Sebanyak 1028 Hoaks Tersebar Terkait COVID-19. Available from: https://kominfo.go.id/content/detail/28536/kominfo-mencatat-sebanyak-1028-hoaks-tersebar-terkait-covid-19/0/sorotan_media
5. Islam MS, Sarkar T, Khan SH, et al. COVID-19-Related Infodemic and Its Impact on Public Health: A Global Social Media Analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(4):1621-1629. doi:10.4269/ajtmh.20-0812
6. Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M, et al. Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature.* 2003;423(6937):240. doi:10.1038/423240a
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
8. Bao L, Deng W, Huang B, et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature.* 2020 Jul;583(7818):830-833. doi: 10.1038/s41586-020-2312-y.
9. <https://worlddoctorsalliance.com/>
10. Public Health England. Surveillance of Influenza and Other Respiratory Viruses in the UK: Winter 2017 to 2018. May 2018
11. Office for National Statistics. Excess Winter Mortality in England and Wales: 2017 to 2018 (provisional) and 2016 to 2017 (final). 2018 November
12. Ogbebor O, Odugbemi B, Maheswaran R, Patel K. Seasonal variation in mortality secondary to acute myocardial infarction in England and Wales: a secondary data analysis. *BMJ Open.* 2018;8(7):e019242. doi:10.1136/bmjopen-2017-019242
13. Mullis KB, Johnson L, Leath RA, et al. System for automated

performance of the polymerase chain reaction. Available from: <https://patents.google.com/patent/US5656493A/en>

14. Kwok S, Mack DH, Mullis KB, et al. Identification of human immunodeficiency virus sequences by using in vitro enzymatic amplification and oligomer cleavage detection. *J Virol.* 1987;61(5):1690-1694. doi:10.1128/JVI.61.5.1690-1694.1987

15. World Health Organization. WHO provides one million antigen-detecting rapid diagnostic test kits to accelerate COVID-19 testing in Indonesia. 2021 March. Available from: <https://www.who.int/indonesia/news/detail/17-03-2021-who-provides-one-million-antigen-detecting-rapid-diagnostic-test-kits-to-accelerate-covid-19-testing-in-indonesia>

16. He JL, Luo L, Luo ZD, et al. Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China. *Respir Med.* 2020;168:105980. doi:10.1016/j.rmed.2020.105980

17. Khalil HPSA, Saurabh CK, Syakir MI, et al. Barrier Properties of Biocomposites/Hybrid Films. In: Jawaidd M, Thariq M, Saba N (eds). Mechanical and Physical Testing of Biocomposites, Fibre-Reinforced Composites and Hybrid Composites. Duxford: Woodhead Publishing; 2019

18. Neupane BB, Mainali S, Sharma A, Giri B. Optical microscopic study of surface morphology and filtering efficiency of face masks. *Peer J.* 2019;7:e7142. doi:10.7717/peerj.7142

19. Rebmann T, Carrico R, Wang J. Physiologic and other effects and compliance with long-term respirator use among medical intensive care unit nurses. *Am J Infect Control.* 2013;41(12):1218-1223. doi:10.1016/j.ajic.2013.02.017

20. Kompas. Termakan Rumor Alkohol mampu bunuh virus corona, 44 warga negara Iran tewas keracunan. 12 March 2020. Available from: <https://www.kompas.com/global/read/2020/03/12/155901870/termakan-rumor-alkohol-mampu-bunuh-virus-corona-44-warga-negara-iran>

21. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Advice for the Public: Mythbusters. 23 November 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>

22. Centers for Disease Control and Prevention. Alcohol and Public Health – Frequently Asked Questions. 16 February 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/alcohol/faqs.htm>

23. Szabo G, Saha B. Alcohol's Effect on Host Defense. *Alcohol Res.* 2015;37(2):159-170.

24. Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science.* 2020;369(6499):77-81. doi:10.1126/science.abc1932

25. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268-277. doi:10.7326/M20-2003

26. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219-227. doi:10.1016/j.kint.2020.04.003

27. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):681-686. doi:10.1016/S2213-2600(20)30243-5

28. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1135-1140.
doi:10.1016/S1473-3099(20)30434-5
29. Adachi T, Chong JM, Nakajima N, et al. Clinicopathologic and Immunohistochemical Findings from Autopsy of Patient with COVID-19, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(9):2157-2161.
doi:10.3201/eid2609.201353
30. Carrion-Alvarez D, Tijerina-Salina PX. Fake news in COVID-19: A perspective. *Health Promot Perspect*. 2020;10(4):290-291.
doi:10.34172/hpp.2020.44
31. Liputan6. Polisi Tangkap Penyebar Hoaks Kasdim 0817 Gresik Meninggal Dunia Usai Disuntik Vaksin. 20 Jan 2021. Available from: <https://www.liputan6.com/cek-fakta/read/4462425/polisi-tangkap-penyebar-hoaks-kasdim-0817-gresik-meninggal-dunia-usai-disuntik-vaksin>
32. Kompas. Sebar Hoaks Vaksin COVID-19 Bisa Hancurkan Rakyat Indonesia, Pelaku: Awalnya dari Komentar di Medsos. 28 Jan 2021. Available from: <https://regional.kompas.com/read/2021/01/28/19000081/sebar-hoaks-vaksin-covid-19-bisa-hancurkan-rakyat-indonesia-pelaku--awalnya?page=all>
33. Tribatabki Bengkulu. Polri Tindak Tegas 315 Akun Penyebar Hoaks COVID-19. 24 July 2021. Available from: <https://tribatanews.bengkulu.polri.go.id/polri-tindak-tegas-315-akun-penyebar-hoaks-covid-19/>

FAKTOR RISIKO APNEA TIDUR OBSTRUKTIF YANG DAPAT DIMODIFIKASI

Kemal Akbar Suryoadji¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

ABSTRAK

Korespondensi:

Kemal Akbar Suryoadji

Email Korespondensi:

kemalacc8@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 15 Maret 2021
Selesai revisi: 28 Oktober
2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.337

Pendahuluan: Apnea tidur obstruktif atau dikenal dengan OSA (*obstructive sleep apnea*) adalah gangguan tidur berupa kondisi kolapsnya saluran napas secara total atau parsial yang berulang. Prevalensi Apnea tidur obstruktif di Amerika didapatkan 14% pada laki-laki dan 5% pada perempuan. Ras Asia juga menjadi salah satu faktor risiko apnea tidur obstruktif.

Metode: Penelusuran literasi menggunakan 14 jurnal internasional yang terbaru dan terpercaya untuk menjelaskan faktor risiko yang dapat dimodifikasi pada apnea tidur obstruktif.

Pembahasan: Apnea tidur obstruktif berkaitan dengan penyakit lainnya seperti gangguan pada kardiovaskular, metabolisme dan neuropsikiatri. Terdapat tiga aspek penting yang merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi pada apnea tidur obstruktif diantaranya adalah berat badan ideal yakni Indeks massa tubuh dipertahankan kurang dari 25 Kg/m², aktivitas fisik yang optimal yakni dengan melakukan latihan fisik aerobik selama 150 menit per minggu dan kurangi konsumsi rokok serta alkohol.

Simpulan: Faktor risiko yang dapat dimodifikasi pada apnea tidur obstruktif terdiri atas berat badan ideal, aktivitas fisik, konsumsi rokok dan konsumsi alkohol. Faktor tersebut dapat dijadikan solusi dan pencegahan pada apnea tidur obstruktif untuk juga terhindar dari gejala dan penyakit lain yang terkait.

Kata Kunci: Apnea Tidur Obstruktif, Faktor Risiko

MODIFIABLE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA RISK FACTORS

ABSTRACT

Background: Obstructive sleep apnea, also known as OSA (obstructive sleep apnea), is a sleep disorder in the form of a recurring complete or partial collapse of the airway. The prevalence of obstructive sleep apnea in America is 14% in men and 5% in women. The population in Asia is also a risk factor for obstructive sleep apnea.

Methods: The literacy scan used 14 most recent and reliable international journals to describe modifiable risk factors for obstructive sleep apnea.

Discussion: Obstructive sleep apnea is associated with other diseases such as cardiovascular, metabolic, and neuropsychiatric disorders. There are three important aspects that are modifiable risk factors for obstructive sleep apnea, including ideal body weight, namely to maintain a body mass index of less than 25 kg / m², optimal physical activity by doing aerobic physical exercise for 150 minutes per week, and reduce consumption of cigarettes and alcohol.

Conclusion: Modifiable risk factors for obstructive sleep apnea include ideal body weight, physical activity, and consumption of cigarettes and alcohol. These factors can be used as a solution and prevention in obstructive sleep apnea to also avoid symptoms and other related diseases.

Keywords: Risk Factors, Sleep Apnea

1. PENDAHULUAN

Apnea tidur obstruktif atau dikenal dengan OSA (*obstructive sleep apnea*) adalah gangguan tidur berupa kondisi kolapsnya saluran napas secara total atau parsial yang berulang.^{1,2} Berbagai gejala yang dialami oleh pasien apnea tidur obstruktif diantaranya adalah 1) mendengkur yang keras dan mengganggu sekitar, 2) mudah mengantuk dan 3) kelelahan sepanjang hari pada saat sedang menjalankan aktivitas.³⁻⁴

Prevalens apnea tidur obstruktif di Amerika didapatkan 14% pada laki-laki dan 5% pada perempuan. Berbagai karakteristik subjek yang berpengaruh adalah usia di atas 50 tahun dan subjek yang memiliki Ras Hispanik, Afrika-Amerika dan Asia.¹

2. METODE

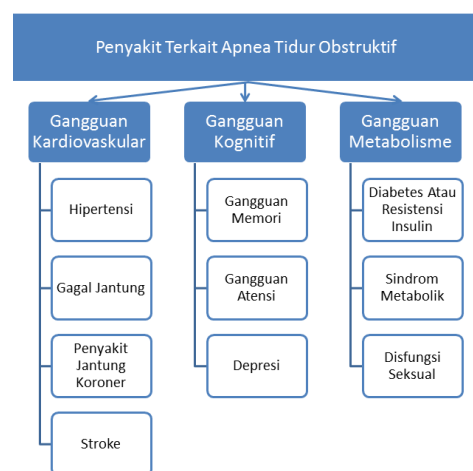
Teks ini merupakan tinjauan pustaka yang membahas berbagai literatur terkini terkait faktor yang dapat dimodifikasi pada apnea tidur obstruktif dan patofisiologi serta rekomendasi dari faktor tersebut. Penelusuran literasi menggunakan 14 jurnal internasional yang terbaru dan terpercaya untuk menjelaskan apnea tidur obstruktif dalam aspek penyakit yang berkaitan, faktor risiko secara luas, dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi terkait gaya hidup.

3. PEMBAHASAN

Berbagai penyakit dapat disebabkan akibat apnea tidur obstruktif yang tidak ditangani, diantaranya adalah penyakit kardiovaskular (hipertensi, gagal jantung, penyakit jantung koroner, stroke),⁵ gangguan metabolisme (diabetes atau resistensi insulin, sindrom metabolik, disfungsi seksual),⁶ gangguan kognitif (gangguan memori),⁷ depresi,⁸ penurunan kualitas hidup dan gangguan konsentrasi seperti saat sedang menyetir yang berisiko menimbulkan terjadinya kecelakaan.¹ Gambaran singkatnya dapat dilihat pada **Gambar 1**.

Faktor risiko pada apnea tidur obstruktif terbagi atas faktor risiko akibat kelainan anatomis dan non-anatomis. Berbagai faktor risiko apnea tidur obstruktif akibat kelainan anatomis diantaranya adalah micrognathia

(kondisi rahang bawah kecil atau pendek), retrognathia (rahang bagian bawah terlalu mundur ke belakang dibanding rahang atas), perpanjangan wajah, hipoplasia rahang bawah, hipertrofi adenoid dan tonsil, sindrom down, sindrom prader willi dan perpindahan inferior hyoid. Sedangkan faktor risiko apnea tidur obstruktif non-anatomis terbagi atas distribusi lemak sentral, obesitas, usia lanjut, jenis kelamin laki-laki, penggunaan alkohol, merokok, penggunaan obat penenang, posisi tidur terlentang dan kebiasaan mendengkur.¹



Gambar 1. Berbagai Gangguan Penyakit terkait Apnea Tidur Obstruktif

Pencegahan yang bertujuan menghindari atau memodifikasi faktor risiko dari apnea tidur obstruktif untuk sekaligus mencegah berbagai gangguan penyakit lain yang berhubungan perlu dilakukan. Terutama pemusatan terhadap faktor non-anatomis yang dapat dimodifikasi, yakni diantaranya kebiasaan konsumsi rokok, kebiasaan minum alkohol, obesitas dan juga terkait dengan optimalisasi aktivitas fisik seseorang. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi pada apnea tidur obstruktif dapat dilihat pada **Gambar 2**.



Gambar 2. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

Berat Badan

Berat badan yang ideal merujuk kepada pengendalian indeks massa tubuh yang baik pada seseorang dan pencegahan terhadap obesitas. Obesitas dapat berisiko terhadap terjadinya apnea tidur obstruktif akibat dari obstruksi jalan napas yang diakibatkan oleh deposit jaringan adiposa. Apnea tidur obstruktif berlebih selanjutnya menurunkan stabilitas ventilasi pernapasan.⁹

Patofisiologi yang menghubungkan obesitas sebagai faktor risiko apnea tidur obstruktif juga dapat diperantarai oleh gangguan pada gangguan sistem kardiovaskular. Obesitas memiliki resiko tinggi terjadinya hipertensi, hiperlipidemia dan memicu tingginya agen pro-inflamasi. Berikutnya terjadi penyakit kardiovaskular yang menyebabkan hipoksia jaringan, disfungsi endotel dan aktivasi simpatis yang menyebabkan apnea tidur obstruktif.¹⁰

American Heart Association (2003) merekomendasikan indeks massa tubuh yang dapat diukur melalui kalkulasi berat badan dalam kilogram dibagi dengan tinggi badan kuadrat dalam meter untuk selalu dijaga kurang dari 25 Kg/m² sebagai batasan yang dibutuhkan untuk terhindar dari apnea tidur obstruktif dan penyakit kardiovaskular seperti hipertensi, penyakit jantung koroner, stroke dan gagal jantung. Sehingga penting untuk kita selalu menjaga berat badan dan mengukur indeks massa tubuh agar terhindar dari berat badan berlebih maupun obesitas yang berpengaruh terhadap meningkatnya risiko apnea tidur obstruktif.¹¹

Aktivitas Fisik

Berat badan yang ideal dapat diraih dengan aktivitas fisik yang optimal

untuk menjadi latihan fisik dan terhindar dari kebiasaan sedenter atau menetap yang akan meminimalisirkan produktifitas atau kegiatan fisik kita. Perbedaan antara aktivitas fisik dan latihan fisik terdapat pada definisi dan cara melakukannya. Aktivitas fisik merupakan suatu pergerakan tubuh yang melibatkan kerja dari otot skeletal dan menggunakan energi. Sedangkan latihan fisik merupakan aktivitas fisik yang berupa gerakan direncanakan, terstruktur dan berulang-ulang untuk meningkatkan kebugaran tubuh. Latihan fisik juga dapat ditujukan untuk mengurangi keparahan apnea tidur obstruktif yang sudah terjadi. Meta-analisis berdasarkan *Iftikhar, et al* (2015) meringkas berbagai studi intervensi latihan fisik yang dapat menurunkan kejadian apnea tidur obstruktif pada subjek penelitian. Berbagai jenis latihan fisik yang direkomendasikan adalah 150 menit / minggu latihan aerobik berupa *treadmill* atau sepeda statis atau *jogging* secara rutin selama 12 minggu.¹²

Modifikasi aktivitas fisik yang optimal dapat menurunkan risiko apnea tidur obstruktif melalui peningkatan tonus otot dilator saluran napas atas. Dengan meningkatnya tonus otot dilator saluran pernapasan atas secara terus menerus, maka dapat terjadi peningkatan dari diameter saluran napas atas. Peningkatan diameter tersebut akan mengurangi resistensi saluran napas dan risiko kolaps faring selama tidur sebagai dasar dari terjadinya apnea tidur obstruktif.¹³

Kebiasaan Merokok dan Meminum Alkohol

Hubungan merokok dengan apnea tidur obstruktif telah ditemukan dalam beberapa penelitian. Efek merokok terhadap patofisiologi apnea tidur obstruktif termasuk peradangan saluran napas bagian atas akibat merokok, juga dapat diakibatkan oleh efek stimulan dari nikotin yang berpengaruh pada otot saluran napas bagian atas, serta adanya "*rebound effect*" karena penghentian nikotin dalam jangka pendek pada malam hari.¹⁴ Sehingga strategi penghentian kebiasaan merokok perlu dilakukan

untuk mencegah atau mengurangi terjadinya apnea tidur obstruktif.

Alkohol mampu mengendurkan otot-otot di tenggorokan, yang berikutnya dapat memperburuk apnea tidur obstruktif. Studi meta-analisis *Simou, et al* (2018) mengungkapkan bahwa perbandingan antara seseorang yang mengkonsumsi alkohol lebih banyak meningkatkan risiko apnea tidur obstruktif 1,25x lebih tinggi. Selain itu, terdapat peningkatan apnea tidur obstruktif pada peminum alkohol $\geq 2x$ /minggu. Meminum alkohol juga menjadi kebiasaan yang perlu dihindari untuk mencegah apnea tidur obstruktif.¹⁵

3. KESIMPULAN

Terdapat beberapa faktor risiko yang dapat dimodifikasi pada apnea tidur obstruktif, di antaranya diantaranya adalah berat badan, aktivitas fisik, kebiasaan merokok dan kebiasaan meminum alkohol. Upaya seperti kendalikan berat badan agar tetap berada pada indeks massa tubuh kurang dari 25 Kg/m², melakukan aktivitas fisik yang optimal untuk menjalankan latihan fisik aerobik 150 menit per minggu dan hindari konsumsi rokok serta alkohol berguna untuk mencegah terjadinya apnea tidur obstruktif. Dengan mengetahui hal ini, diharapkan dapat mengurangi risiko apnea tidur obstruktif dan juga berbagai penyakit lainnya yang terkait.

DAFTAR PUSTAKA

1. Slowik JM, Collen JF. Obstructive Sleep Apnea. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2020.
2. Mehrtash M, Bakker JP, Ayas N. Predictors of Continuous Positive Airway Pressure Adherence in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Lung*. 2019 Apr;197(2):115-21.
3. Esteller E, Carrasco M, Díaz-Herrera MÁ, et al. Clinical Practice Guideline recommendations on examination of the upper airway for adults with suspected obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2019;70(6):364-72.
4. Carneiro-Barrera A, Díaz-Román A, Guillén-Riquelme A, Buéla-Casal G. Weight loss and lifestyle interventions for obstructive sleep apnoea in adults: Systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2019 May;20(5):750-62.
5. Walia HK, Li H, Rueschman M, et al. Association of severe obstructive sleep apnea and elevated blood pressure despite antihypertensive medication use. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(8):835-43.
6. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):569-76.
7. Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, Eastwood PR. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev*. 2018;38:39-49.
8. Wheaton AG, Perry GS, Chapman DP, Croft JB. Sleep disordered breathing and depression among U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2008. *Sleep*. 2012;35(4):461-7.
9. Carter R 3rd, Watenpaugh DE. Obesity and obstructive sleep apnea: or is it OSA and obesity? *Pathophysiology*. 2008 Aug;15(2):71-7.
10. Sharma N, Lee J, Youssef I, Salifu MO, McFarlane SI. Obesity, Cardiovascular Disease and Sleep Disorders: Insights into the Rising Epidemic. *J Sleep Disord Ther*. 2017 Mar;6(1):260.
11. Wolk R, Shamsuzzaman ASM, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *American Heart Association*. 2003;42(6):1067-74.
12. Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD. Effects of exercise training on sleep apnea: a meta-analysis. *Lung*. 2014;192(1):175-84.
13. Andrade FM, Pedrosa RP. The role of physical exercise in obstructive

- sleep apnea. *J Bras Pneumol*. 2016 Dec;42(6):457-464.
14. Lin YN, Li QY, Zhang XJ. Interaction between smoking and obstructive sleep apnea: not just participants. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Sep;125(17):3150-6.
 15. Simou E, Britton J, Leonardi-Bee J. Alcohol and the risk of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2018;42:38-46.