



**ISMKI**  
Indonesian Medical Student  
Executive Boards' Association

e-ISSN: 2721-1924

ISSN: 2302-6391



Indonesian Medical Student Journal

# JIMKI

Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia

**VOL 9.3**

**DEC 2021 - APRIL 2022**

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 3 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 3 dapat memberikan manfaat bagi setiap pembaca dan mendorong setiap mahasiswa kedokteran untuk memulai membuat karyanya. Akhir kata, kami tunggu karya-karya terbaik pada edisi-edisi berikutnya. #JIMKInisasi

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

## Penanggung Jawab

Muhammad Zuhri Fauzan  
*Universitas Trisakti*

## Pimpinan Umum

Ayers Gilbert 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. dr. Agung Wiwiek Indrayani,  
S.Ked, M.Kes  
*Universitas Udayana*

dr. Agung Nova Mahendra, M.Sc  
*Universitas Udayana*

dr. Kasum Supriadi, Sp.P  
*Universitas Pembangunan Nasional  
Veteran Jakarta*

dr. Triya Damayanti, Sp.P, Ph.D  
*Universitas Indonesia*

dr. Gina Anindyajati, Sp.KJ  
*Universitas Indonesia*

dr. Nurlaili Susanti, M.Biomed  
*Universitas Hasanudin*

dr. Avin Ainur Fitriyaningsih, M.  
Biomed  
*Universitas Indonesia*

dr. Indana Eva Ajmala, Sp.P  
*Universitas Mataram*

dr.Yulia Wardany, Sp.M  
*Universitas Riau*

dr. Itzar Chaidir Islam  
*Universitas Hasanudin*

Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.Kj  
(K)  
*Universitas Hasanudin*

dr. Nikmatia Latief M.Kes, Sp. Rad  
(K)  
*Universitas Hasanudin*

## 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*

Muhammad Rifqi Al Azim  
*Universitas Andalas*

Kemas Roihan Muhammad  
*Universitas Muhammadiyah  
Palembang*

Matthew Haryadi  
*Universitas Riau*

## **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

<b>HUBUNGAN FAKTOR RISIKO TUBERKULOSIS TERHADAP KADAR VITAMIN D SERUM PADA PASIEN TUBERKULOSIS</b> <i>Fadlan Hafizh Harahap</i> .....	1
<b>RELATIONSHIP BETWEEN FAST FOOD CONSUMPTION AND THE INCIDENCE OF DEPRESSION</b> <i>Kevin Lim, Bayu Rusfandi Nasution</i> .....	9
<b>HUBUNGAN CLUSTER OF DIFFERENTIATION 4 (CD4) DENGAN GAMBARAN RADIOLOGIS PASIEN TB-HIV</b> <i>Angiesta Pinakesty, Erika Diana Risanti, Sri Wahyu Basuki, Iin Novita Nurhidayati Mahmuda</i> .....	16

## Tinjauan Pustaka

<b>KOMBUCHA: PENDAYAGUNAAN MEKANISME GUT-BRAIN AXIS DALAM PENCEGAHAN DEPRESI</b> <i>Putu Diah Ananda Putri Atmaja, Abiyyu Didar Haq, Visakha Vidyadevi Wiguna</i> .....	24
<b>POTENSI SIRNA TERENKAPSULASI NANOPARTIKEL SEBAGAI AGEN SILENCING SFLT-1 DAN NRF-2: INOVASI TERAPI EFEKTIF TERHADAP PREEKLAMPSIA</b> <i>Raimond Loa, Sanjaya Winarta, Renaldo Thosal</i> .....	34
<b>POTENSI PITAVASTATIN DENGAN NANOPARTIKEL POLY (DL-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE) (PLGA) DRUG DELIVERY SYSTEM SEBAGAI TERAPI ADJUVAN PADA PENYAKIT JANTUNG KORONER</b> <i>Visakha Vidyadevi Wiguna, Abiyyu Didar Haq, Luh Gde Sri Adnyani Suari</i> .....	42

**POTENSI EKSTRAK MORINGA OLEIFERA UNTUK MENGATASI  
GASTROENTERITIS BAKTERI**

*Nabila Atik Naufizdihar, Arga Setyo Adji, Yemima Billyana*

.....54

**ANALISIS HUMAN UMBILICAL CORD MESENCHYMAL STEM CELLS SEBAGAI  
TERAPI YANG MENJANJIKAN DALAM MENGATASI BADAI SITOKIN PADA  
PASIEN COVID-19**

*Sanjaya Winarta, Megan Janice Nawing, Rivaldo Go*

.....64

**POTENSI PROBIOTIK SEBAGAI REGULATOR SITOKIN INFLAMASI DALAM  
PERBAIKAN KLINIS PASIEN COVID-19**

*Ahmad Taufik Fadilah Zainal, William Suciangto, Nada Indira Ramadhani Nasrum*

.....72

**TRANSPLANTASI HUMAN EMBRYONIC STEM CELL RETINAL PIGMENT  
EPITHELIUM SUBRETINAL SEBAGAI TERAPI DEGENERASI MAKULA TERKAIT  
USIA TIPE KERING**

*Muhammad Thifan Satyagraha, Andhwika Afif Fahrezi, Rafi Annisa Ulum, Gibran Chandra  
Syarif Hidayatullah*

.....83

**TOCILIZUMAB SEBAGAI TERAPI ANTIBODI MONOKLONAL PADA PASIEN  
COVID-19 DENGAN SINDROM GANGGUAN PERNAPASAN AKUT**

*Muhammad Thifan Satyagraha, Graceanne Sheridan, Vito Etenio Ade Laryan, Gibran Chandra  
Syarif Hidayatullah*

.....92

**Advertorial**

**PENELUSURAN POTENSI FASXIATOR SEBAGAI ANTIKOAGULAN ALTERNATIF  
YANG MENCEGAH TROMBOSIS MELALUI INHIBISI SISTEM AKTIVASI KONTAK**

*Nadine Aurelie*

.....102

**INTEGRASI ANALISIS UJI CETAK NAPAS BERBASIS E-NOSE SEBAGAI SOLUSI  
BARU DETEKSI DINI PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK PADA MASA  
PANDEMI COVID-19**

*Ayers Gilberth Ivano Kalaj*

.....106

## HUBUNGAN FAKTOR RISIKO TUBERKULOSIS TERHADAP KADAR VITAMIN D SERUM PADA PASIEN TUBERKULOSIS

Fadlan Hafizh Harahap,<sup>1</sup>

Program Studi Pendidikan Dokter, Universitas Sumatera Utara, Medan

### ABSTRAK

**Korespondensi:**

Fadlan Hafizh Harahap

**Email Korespondensi:**

fadlanhafhaf@gmail.com

**Riwayat Artikel**

Diterima: 29-06-2021  
Selesai revisi: 16-9-2021

**DOI :**

10.53366/jimki.v9i3.415

**Pendahuluan:** Tuberkulosis (TB), yang disebabkan *Mycobacterium tuberculosis* adalah penyakit menular yang mampu menginfeksi organ tubuh. Beberapa faktor risiko TB adalah jenis kelamin, usia, status gizi, riwayat infeksi TB primer, penggunaan kortikosteroid, riwayat diabetes, maupun infeksi HIV. TB berkelanjutan dapat mengurangi level vitamin D serum di penderitanya.

**Tujuan:** Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara faktor risiko TB akan kadar vitamin D serum pada pasien TB.

**Metode:** Penelitian yang dilakukan adalah penelitian analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Partisipan terdiri dari 30 pasien TB dari RS Haji Adam Malik, Puskesmas Teladan, dan Puskesmas Amplas Medan tahun 2019. Data didapat melalui pengukuran level vitamin D serum, kuesioner, serta informasi rekam medis pasien.

**Hasil:** Uji korelasi Pearson tidak dapat diperoleh hubungan Indeks Massa Tubuh (IMT) atas level vitamin D ( $p=0,007$ ;  $r=-0,482$ ) serta tidak diperoleh hubungan yang berarti antara kadar vitamin D dengan usia. Melalui pengujian Fisher, hubungan bermakna tidak ditemukan pada kadar vitamin D atas penggunaan kortikosteroid ( $p=1,000$ ), riwayat TB primer ( $p=1,000$ ), koinfeksi HIV, dan riwayat diabetes ( $p=0,469$ ).

**Simpulan:** Terdapat hubungan yang berbanding terbalik antara kadar vitamin D dengan nilai IMT. Tidak didapati hubungan kadar vitamin D atas riwayat diabetes, penggunaan kortikosteroid maupun usia. Pemberian suplemen vitamin D tambahan kepada penderita TB dapat dipertimbangkan.

**Kata Kunci:** Defisiensi Vitamin D, Faktor Risiko Tuberkulosis, Tuberkulosis, Vitamin D

## The Association Between Tuberculosis Risk Factors and Vitamin D Serum Level on Tuberculosis Patients

### ABSTRACT

**Background:** Tuberculosis (TB), which is caused by *Mycobacterium tuberculosis* is an infectious disease that can infect various organs. Several risk factors for TB were gender, age, nutritional status, history of primary TB infection, corticosteroid usage, history of diabetes, and HIV infection. Prolonged TB induce a decrease in serum vitamin D levels in sufferers

**Objective:** The purpose of this research is to determine the correlation between TB risk factors and serum vitamin D levels in TB patients.

**Method:** This study use analytic method with cross-sectional design. The participant consisted of 30 TB patients from Haji Adam Malik Hospital, Teladan Health Center, and Amplas Medan Health Center in 2019. Data were obtained through measuring serum vitamin D levels, questionnaires, and medical record.

**Results:** Pearson correlation test found a negative relationship among vitamin D levels and BMI ( $p=0.007$ ;  $r=-0.482$ ) and no significant relationship was found among vitamin D levels and age. In Fisher Exact test, there was no significant relationship between vitamin D levels and history of primary TB ( $p=1,000$ ), HIV coinfection, history of diabetes ( $p=0.469$ ), and the use corticosteroid ( $p=1,000$ ).

**Conclusion:** There is an inverse correlation among vitamin D levels and BMI values. There is no relationship among vitamin D levels and history of diabetes, the use of corticosteroid, and age. Supplementation of additional vitamin D to TB patients may be considered.

**Keywords:** Vitamin D Deficiency, Tuberculosis Risk factor, Tuberculosis, Vitamin D,

### 1. PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB), yang disebabkan *Mycobacterium tuberculosis* adalah penyakit menular yang mampu menginfeksi bermacam organ khususnya paru-paru. WHO memperkirakan bahwa di tahun 2015 terdapat 10,4 juta kasus TB baru, dimana 60% kasus tersebut ditemukan di Nigeria, Indonesia, Cina, India, Afrika Selatan, serta Pakistan. Dari 60% kasus tersebut, 45% ditemukan di Indonesia, India, serta Cina. Hingga sekarang, Tuberkulosis masih menyandang predikat sebagai salah satu dari sepuluh besar penyakit mematikan di dunia.<sup>[1]</sup>

WHO menyatakan sepertiga dari masyarakat global sudah terinfeksi TB, dan lebih dari 8 juta orang di seluruh dunia mengalami Tuberkulosis aktif berdasarkan data tahun 2000. TB menyebabkan kurang lebih 2 orang meninggal per tahunnya, dan hampir

seluruh kasus dialami di negara berkembang. Khususnya di Indonesia, terdapat 250.000 kasus Tuberkulosis dengan  $\pm 100.000$  kasus menyebabkan kematian. Diantara penyakit infeksi, TB merupakan penyebab kematian paling banyak dan menempati urutan ketiga penyakit yang menyebabkan mortalitas di segala usia sesudah infeksi pernafasan akut dan kasus kardiovaskuler.<sup>[2]</sup> Terdapat beberapa faktor risiko kejadian TB, contohnya riwayat infeksi TB primer, penggunaan kortikosteroid, riwayat diabetes, infeksi HIV, status gizi, jenis kelamin serta usia.<sup>[3][4][5]</sup>

Kadar mikronutrien yang buruk sering ditemukan pada pasien dengan TB. salah satunya penurunan kadar vitamin D, yang telah diketahui sejak lama terlibat dalam patogenesis TB. Penurunan kadar vitamin D pada darah juga bisa ditimbulkan dari pengobatan

TB berkepanjangan.<sup>[6]</sup> Sebelum era antibiotik, vitamin D berdosisi tinggi dimanfaatkan sebagai pengobatan TB. Dewasa ini hal itu telah digantikan dengan antimikroba yang menghambat aktivitas bakteri TB. Selain diketahui secara luas berperan penting menjaga homeostasis kalsium serta kesehatan tulang, vitamin D juga menghasilkan dampak terhadap efek antiinflamasi serta modulasi respons imunitas tubuh. Riset yang dilakukan secara *ex vivo* serta *in vitro* memberikan hasil bahwa mekanisme kekebalan bawaan yang dimediasi oleh vitamin D, dapat membantu mengendalikan infeksi *M. tuberculosis* lewat penginduksian LL37 (peptida antimikroba yang disekresi epitel serta neutrofil), serta sistem antimikroba yang lain sebagai induksi autofagi di makrofag.<sup>[7]</sup> Beberapa studi observasional menghubungkan kekurangan vitamin D dengan peningkatan risiko TB. Namun, sebagian besar penelitian ini dilakukan dalam TB paru dan sangat sedikit yang dipelajari dalam TB ekstraparu.<sup>[8]</sup>

## 2. METODE

Penelitian ini dilakukan melalui pendekatan *cross sectional* dengan desain riset analitik. Penelitian diadakan pada RSUP H. Adam Malik, Puskesmas Amplas dan Puskesmas Teladan Medan sejak tanggal 11 Oktober- 11 November 2019. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien TB di RSUP H. Adam Malik, Puskesmas Amplas Medan serta Puskesmas Teladan. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran USU / RSUP Haji Adam Malik dengan nomor 161/TGL/KEPK FK USU-RSUP HAM/2019. Sampel penelitian adalah semua pasien TB yang memenuhi kriteria inklusif dan eksklusif. Kriteria inklusif meliputi pasien berusia 19 hingga 65 tahun; setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian dan mengisi *informed consent*. Kriteria eksklusif adalah pasien Tuberkulosis yang sudah pernah berobat (pasien kambuh atau pasien yang berobat dikarenakan putus obat). Sebanyak total

30 sampel berhasil dikumpulkan pada akhir penelitian.

Analisis kadar vitamin D serum (25(OH)D) dilaksanakan dengan menggunakan metode *Chemiluminescent Immunoassay* (CLIA). Faktor risiko yang diteliti adalah usia, indeks massa tubuh (IMT), riwayat diabetes, dan penggunaan kortikosteroid. Faktor risiko yang diteliti dikumpulkan melalui kuesioner dan data rekam medis pasien. Informasi yang terkumpul lalu dianalisis melalui uji korelasi Pearson dan uji Fisher.

## 3. HASIL PENELITIAN

### 3.1 Karakteristik Responden

Dari 30 sampel, sebagian besar responden memiliki rentang usia 29-39 tahun, dengan jenis kelamin 56,7% (17 laki-laki) dan 43,3% (13 wanita). didapatkan 60% (18 pasien) mengalami Tuberkulosis paru serta 40% (12 pasien) menderita spondilitis TB. Rata-rata IMT berada pada golongan berat badan normal yaitu IMT 21,73 (SD ± 3,462), dengan nilai IMT paling rendah 16,7, dan nilai tertinggi 29. Terdapat 8 (26,7%) pasien dengan riwayat diabetes dan 22 (73,3%) pasien tanpa riwayat diabetes. Ditemukan 1 pasien memiliki riwayat pengobatan dengan kortikosteroid (3,3%), sedangkan 29 pasien lainnya tidak memiliki riwayat tersebut (96,7%).

**Tabel 1.** Karakteristik Responden

Variabel	n=30	%
<b>Umur</b>		
19-28	6	29
29-39	9	30
40-50	7	23
51-60	3	10
60-65	5	16,7
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	17	56,7
Perempuan	13	43,3
<b>Diagnosis</b>		
TB Paru	18	60
Spondilitis TB	12	40
<b>Status Gizi</b>		
BB Kurang	5	16,7
BB Normal	14	46,7
BB Berlebih	4	13,3

Obes I	7	23,3	Ya	1	3,3
<b>Riwayat Diabetes</b>			Tidak	29	96,7
Ya	8	26,7			
Tidak	22	73,3			
<b>Penggunaan Kortikosteroid</b>					

### 3.2 Kadar 25(OH)D Serum

Dari 30 sampel penelitian didapatkan nilai serum 25(OH)D terendah sebesar 5,5 serta paling tinggi sebesar 34,4, dengan rerata nilai kadar 25(OH)D yakni 15,87 ng/ml dengan standar deviasi  $\pm 7,7004$ .

**Tabel 2.** Kadar 25(OH)D Serum

Status Vitamin D Serum	N	%
Defisiensi (<20 ng/ml)	24	80
Insufisiensi (20-30 g/ml)	4	13,3
Normal (30-90 ng/ml)	2	6,7
Total	30	100

### 3.3 Hubungan Usia terhadap Kadar 25(OH)D Seru

Hasil dari uji korelasi Pearson menunjukkan nilai  $p$  0,776 ( $>0,05$ ), yang artinya tidak terdapat hubungan yang berarti antara kadar 25(OH)D serum dengan umur pasien. Nilai  $r$  0,054 memperlihatkan bahwa korelasi positif antara kadar 25 (OH) D serum dengan usia sangat rendah.

**Tabel 3.** Usia dan Vitamin D

	Vitamin D Status			<i>P Value</i>	
	Defisiensi-Insufisiensi	Normal	Total		
Usia	19-28	6	0	0,776	
	29-39	9	0		
	40-50	6	1		
	51-60	3	0		
	61-65	4	1		
	Total	28	2		30

### 3.4 Hubungan Nilai IMT terhadap Kadar 25(OH)D Serum

Hasil Uji korelasi Pearson untuk kadar 25(OH)D serum serta IMT didapatkan nilai  $p$  0,007 ( $<0,05$ ), hal tersebut memperlihatkan bahwa terdapat hubungan antara IMT dengan level 25(OH)D serum. Nilai  $r$  senilai 0,482 yang diperoleh, menunjukkan hubungan negatif sedang antara IMT dengan kadar 25(OH)D. Dapat disimpulkan bahwa IMT yang meningkat akan menurunkan kadar serum 25(OH)D, sedangkan semakin rendah IMT maka kadar serum 25(OH)D semakin tinggi.

**Tabel 4.** IMT dan Vitamin D

	Vitamin D Status			P Value	
	Defisiensi-Insufisiensi	Normal	Total		
IMT	BB Kurang	5	0	5	0,007
	BB Normal	12	2	14	
	BB Berlebih	4	0	4	
	Obes I	7	0	7	
Total	28	2	30		

### 3.5 Hubungan Riwayat Diabetes terhadap Status Vitamin D Serum

Dari tabel uji Fisher didapatkan nilai  $p$  0,469 yang berarti tidak terdapat hubungan antara status vitamin D serum dengan riwayat diabetes ( $>0,05$ ). Rasio prevalensi 0,333 dengan interval kepercayaan 95% di kisaran 0,18 hingga 6,063, membuktikan bahwa riwayat diabetes tidak selalu adalah aspek resiko rendahnya kadar vitamin D serum.

**Tabel.5** Riwayat Diabetes dan Vitamin D

		Vitamin D Status			P Value	Prevalence Ratio (95% CI)
		Defisiensi-Insufisiensi	Normal	Total		
Riwayat Diabetes	Ya	7	1	8	0,469	0,333 (0,18 - 6,063)
	Tidak	21	1	22		
Total		28	2	30		

### 3.6 Hubungan Penggunaan Kortikosteroid terhadap Status Vitamin D Serum

Dari tabel dapat dilihat bahwa terdapat 1 responden yang mengalami defisiensi vitamin D serta riwayat penggunaan kortikosteroid. Menurut temuan analisa memanfaatkan uji Fisher diperoleh nilai  $p$  1.000 yang berarti tidak terdapat hubungan atas riwayat penggunaan kortikosteroid dengan status vitamin D serum ( $>0,05$ ). Rasio prevalensi 0, yang berarti riwayat penggunaan kortikosteroid bukan faktor risiko rendahnya kadar vitamin D dalam riset ini

**Tabel 6.** Kortikosteroid dan Vitamin D

		Vitamin D Status			p Value	Prevalence Ratio (95% CI)
		Defisiensi-Insufisiensi	Normal	Total		
Penggunaan Kortikosteroid	Ya	1	0	1	1,000	0
	Tidak	27	2	29		
Total		28	2	30		

## 4 PEMBAHASAN

### 4.1 Hubungan Usia terhadap Kadar 25(OH)D Serum

Dari uji korelasi Pearson diperoleh nilai  $p$  0,776 ( $>0,05$ ) dan nilai  $r$  0,054 yang menunjukkan hubungan positif namun tidak signifikan antara umur atas level 25(OH)D. Hal ini menyimpulkan bahwa usia tidak berhubungan dengan kadar 25(OH)D pada riset ini. Hasil

serupa ditemukan pada penelitian terhadap 1.089 orang yang dijadikan sampel oleh Kudlacek *et al.*<sup>[9]</sup> di Austria, yang mana tidak terdapat korelasi signifikan serta keterkaitan antara kadar vitamin D serum dengan umur sangat rendah. Temuan tersebut tidak sejalan dengan riset Nasri dan Ardalan<sup>[10]</sup> pada 259 orang, yang mendapati korelasi positif signifikan antara kadar vitamin D dan usia pasien. Damayanti *et al.*<sup>[11]</sup> juga



mendapatkan korelasi positif antara usia dan kadar serum 25(OH)D, yang berarti bahwa kadar serum 25(OH)D meningkat seiring bertambahnya usia. Hasil ini tidak sesuai dengan prediksi, dikarenakan efisiensi fotosintesis vitamin D menurun seiring bertambahnya usia.<sup>[12]</sup> Selain itu, berkurangnya aktivitas orang tua menyebabkan lebih sedikit paparan sinar matahari, yang selanjutnya dapat berefek pada berkurangnya metabolisme vitamin D.

#### 4.2 Hubungan Nilai IMT terhadap Kadar 25(OH)D Serum

Dari hasil di atas dapat disimpulkan bahwa peningkatan IMT akan diikuti oleh penurunan kadar 25(OH)D serum dan sebaliknya. Hasil ini sesuai dengan riset terdahulu yang dilakukan pada 738 orang, yang juga memperlihatkan korelasi negatif, dimana IMT yang semakin tinggi, maka semakin rendah konsentrasi serum 25(OH)D seseorang.<sup>[13]</sup> Hal ini sesuai dengan teori bahwa kemampuan kulit dalam menghasilkan vitamin D sebenarnya tidak berubah pada orang dengan obesitas, tetapi bioavailabilitas vitamin D dapat berkurang karena berakumulasi di ruang adiposa tubuh, dikarenakan vitamin D merupakan vitamin yang terlarut dalam lemak serta dapat mengurangi sintesis 25(OH)D di dalam hati dengan meningkatkan level 1,25(OH)D<sub>2</sub>.<sup>[14]</sup> Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Sari *et al.*<sup>[15]</sup> pada tahun 2019 memperlihatkan bahwa IMT memiliki korelasi signifikan dengan konversi sputum pada penderita TB paru. Studi tersebut juga menyimpulkan bahwa status gizi merupakan faktor penting dalam keberhasilan pengobatan TB. Artinya status gizi buruk akan memperburuk perkembangan penyakit TB sehingga meningkatkan kemungkinan penurunan kadar vitamin D serum. Namun hasil penelitian berbeda ditemukan pada penelitian Iftikhar *et al.*<sup>[16]</sup> yang mendapatkan hasil bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara IMT dengan serum 25(OH)D, dalam 105 orang yang diteliti dalam penelitiannya, didapatkan pada sampel

defisiensi memiliki IMT rata-rata  $19,51 \pm 1,77$  kg/m<sup>2</sup> dan IMT pada sampel normal adalah  $21,65 \pm 1,79$  kg/m<sup>2</sup>.

#### 4.4 Hubungan Riwayat Diabetes terhadap Status Vitamin D Serum

Berdasarkan tabel 3 diperoleh temuan bahwa tidak ditemukan hubungan antara riwayat diabetes dengan level vitamin D pada riset ini. Hal ini tidak sejalan dengan sebuah studi oleh Scraag *et al.*,<sup>[17]</sup> yang memperoleh korelasi negatif: kadar vitamin D serum pada penderita diabetes akan menurun seiring dengan pertambahan kadar gula darah. Riset oleh Scraag *et al.* sesuai dengan teori bahwa level vitamin D yang rendah mampu mengurangi jumlah reseptor insulin yang mengakibatkan resistensi insulin, dan defisiensi vitamin D juga secara tidak langsung mengakibatkan inaktivasi sel beta pankreas sehingga berujung pada penurunan kadar insulin. Sebuah studi oleh Knekt *et al.*<sup>[19]</sup> juga mendapatkan hasil bahwa ada hubungan kejadian diabetes tipe 2 terhadap kadar vitamin D yang rendah.

#### 4.4 Hubungan Penggunaan Kortikosteroid terhadap Status Vitamin D Serum

Dari temuan tersebut bisa ditarik kesimpulan bahwa tidak ditemukan relasi antara penggunaan kortikosteroid dengan status vitamin D serum dalam riset ini. Temuan tersebut tidak konsisten dengan penelitian Skversky *et al.*<sup>[20]</sup> pada tahun 2015, bahwa ditemukan probabilitas terjadinya defisiensi vitamin D dua kali lebih tinggi pada pengguna steroid daripada pasien yang tidak menggunakan (*odds ratio* (OR), 2,36; 95% CI). Studi yang mereka lakukan juga sesuai dengan studi lainnya di bidang pulmonologi, rheumatologi, dan gastroenterologi yang juga diperoleh adanya hubungan pemakaian steroid terhadap rendahnya kadar 25(OH)D. Mekanisme kortikosteroid menyebabkan defisiensi vitamin D belum dipahami sepenuhnya. Glukokortikoid diketahui dapat menurunkan pembentukan tulang, meningkatkan resorpsi tulang,

menurunkan absorpsi kalsium di usus, dan meningkatkan ekskresi kalsium melalui urin. Studi terbaru menunjukkan bahwa glukokortikoid dapat meningkatkan inaktivasi 25(OH)D dengan meningkatkan aktivitas 24-hidroksilase.<sup>[20]</sup>

#### 4 SIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah, besar sampel adalah 30 orang, dengan 56,7% adalah laki-laki dan 43,3% adalah perempuan. Proporsi sampel yang mengalami defisiensi vitamin D adalah 80%, insufisiensi 13,3%, dan kadar vitamin D normal 6,7%. Rerata kadar vitamin D serum berada pada kisaran defisiensi 15,87 ng/ml, dengan nilai tertinggi sebesar 34,4 ng/ml dan terendah sebesar 5,5 ng/ml. Didapatkan hubungan yang berbanding terbalik dengan tingkat korelasi sedang, antara IMT dan kadar vitamin D serum. Tidak didapati hubungan bermakna secara statistik antara kadar vitamin D serum dan usia, riwayat penggunaan kortikosteroid, dan riwayat diabetes.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization, *Global Tuberculosis Report 2018*. Geneva: World Health Organization, 2018.
2. C. B. Kartasasmita, "Epidemiologi Tuberculosis," *Sari Pediatri*, vol. 11, no. 2, p. 124, 2017.
3. D. Mulleman, S. Mammou, I. Griffoul, A. Avimadje, P. Goupille, and J. P. Valat, "Characteristics of patients with spinal tuberculosis in a French teaching hospital," *Jt. Bone Spine*, vol. 73, no. 4, pp. 424–427, 2006.
4. S. M. Alavi and M. Sharifi, "Tuberculous spondylitis: Risk factors and clinical/paraclinical aspects in the south west of Iran," *J. Infect. Public Health*, vol. 3, no. 4, pp. 196–200, 2010.
5. R. Kumar Garg and D. Singh Somvanshi, "Spinal tuberculosis: A review," *J. Spinal Cord Med.*, vol. 34, no. 5, pp. 440–454, 2011.
6. N. Talat, S. Perry, J. Parsonnet, G. Dawood, and R. Hussain, "Vitamin D deficiency and tuberculosis progression," *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 16, no. 5, pp. 853–855, 2010.
7. S. Brighenti, P. Bergman, and A. R. Martineau, "Vitamin D and tuberculosis: where next?," *J. Intern. Med.*, vol. 284, no. 2, pp. 145–162, 2018.
8. G. V. Dangeti *et al.*, "Vitamin D deficiency in patients with tuberculous meningitis and its relationship with treatment outcome," *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 22, no. 1, pp. 93–99, 2018.
9. S. Kudlacek *et al.*, "Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians," no. March 2002, pp. 323–331, 2003.
10. H. Nasri and M. Ardan, "Association of serum vitamin D level with age in individuals with normal renal function," vol. 1, no. 1, pp. 7–9, 2012.
11. A. Y. Damayanti, D. Indarto, B. Wasita, and T. D. Ardyanto, "Indeks massa tubuh, asupan vitamin D, dan serum 25-hydroxyvitamin D pada pasien kanker payudara," vol. 14, no. 2, pp. 56–63, 2017.
12. J. Moan, Z. Lagunova, F. Alexander, and A. Carmen, "Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology Seasonal variation of 1, 25-dihydroxyvitamin D and its association with body mass index and age," vol. 113, pp. 217–221, 2009.
13. P. G. Vashi, C. A. Lammersfeld, D. P. Braun, and D. Gupta, "Serum 25-hydroxyvitamin D is inversely associated with body mass index in cancer," vol. 25, pp. 2–7, 2011.
14. J. Wortsman, L. Y. Matsuoka, T. C. Chen, Z. Lu, and M. F. Holick, "Decreased bioavailability of vitamin D in obesity 1 – 3," no. March, pp. 690–693, 2018.
15. D. K. Sari, J. Y. Mega, and J. Harahap, "Nutrition Status Related to Clinical Improvement in AFB-Positive Pulmonary Tuberculosis Patients in Primary Health Centres in Medan, Indonesia," vol. 7, no. 10, pp. 1621–1627, 2019.
16. R. Iftikhar, S. M. Kamran, A. Qadir, E. Haider, and H. Bin Usman, "Vitamin D Deficiency in Patients with

- Tuberculosis," vol. 23, no. June 2012, pp. 780–783, 2013.
- 17.R. Scraag, M. Sowers, and C. Bell, "Serum 25-Hydroxyvitamin D, Diabetes, Survey Health and Nutrition Examination and Ethnicity in the Third National," vol. 27, no. 12, 2004.
- 18.M. J. Berridge, "Vitamin D deficiency and diabetes," no. February, pp. 1321–1332, 2017.
- 19.P. Knekt, M. Laaksonen, C. Mattila, and T. Ha, "Serum Vitamin D and Subsequent Occurrence of Type 2 Diabetes," pp. 666–671, 2008.
- 20.A. L. Skversky, J. Kumar, M. K. Abramowitz, F. J. Kaskel, and M. L. Melamed, "Association of Glucocorticoid Use and Low 25-Hydroxyvitamin D Levels: Results from the," vol. 96, no. November, pp. 3838–3845, 2015.

## RELATIONSHIP BETWEEN FAST FOOD CONSUMPTION AND THE INCIDENCE OF DEPRESSION

Kevin Lim<sup>1</sup>, Bayu Rusfandi Nasution<sup>2</sup>

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara,  
Medan

### ABSTRACT

**Korespondensi:**

Kevin Lim

**Email Korespondensi:**

Kingkevin2222@gmail.com

**Riwayat Artikel**

Diterima: 15 – 08 – 2021  
Selesai revisi: 29 – 10 – 2021

**DOI :**

10.53366/jimki.v9i3.475

**Background:** Depression is a mood disorder that causes loss of motivation to stay or to do daily activities. Research on depression prevalence indicates that approximately 4.4% of the worldwide population suffers it. The mechanism in which depression occurred due to fast foods is the excessive fat content disturbs neurogenesis in the brain. This research is carried out to look into the connection among fast food intake with the incidence of depression.

**Method:** An analytical study with a cross-sectional design is the method chosen to conduct this research. The samples include college students from the Faculty of Medicine in University of Sumatera Utara admitted in 2018 and acquired with total sampling. The tools used in this research were the CES-D and FFQ questionnaire.

**Results:** The incidence of depression among applicants in 2018 was 48.3%. The statistical calculations indicates that there is a significant relationship between fast food consumption and depression ( $p=0,043$ ); but not significant to family income ( $p=0,684$ ) and physical activity ( $p=0,289$ ).

**Discussion:** The causes of depression cannot stand on its own as it is multifactorial in nature. The association between fast food consumption and depression because there is an occurrence of neuroinflammation in the brain. But the inconsistent association between family income and physical activity may be related to other factors such as genetic, gender, sociocultural, environment, and past events.

**Conclusion:** Excessive consumption of junk food can increase the risk of depression.

**Keywords:** Fast Food, Depression, FFQ, CES-D

## 1. INTRODUCTION

Fast food is a type of food that is high in energy and fat, practical, easy to pack and serve. The existence of fast food restaurants, which are growing steadily in big cities of Indonesia affect the eating habits of teenagers, in addition to the public's business in fulfilling their increasing needs which caused them to set aside their health concerns by consuming fast foods that is not fulfilling a healthy lifestyle.<sup>[1]</sup> In the Indonesian capital, 60.27% of people aged over 3 years consume instant food 1-6 times/week and 6.32% consume more than 1 time/day, 39.41% consume fatty foods more than 1 time/day, 36.43% consume sweet foods more than 1 time/day.<sup>[2]</sup>

According to the *world health organization* (2017), depressive problems are characterized through sadness, lack of hobby or pleasure, emotions of guilt or low self-esteem, disturbed sleep or appetite, emotions of tiredness, and having terrible concentration. Depression may be long-term or recurrent, which significantly impairing your ability to function at work or school or to go about your everyday life. At worst, depression can cause suicide. The prevalence of depression in Indonesia according to riset kesehatan dasar (Riskesdas) in 2018 reached 6.1% in individuals aged 15 years and above. Of all the population in Indonesia which are affected by depression, only about 9% seek for treatment.<sup>[3]</sup>

Several previous studies had shown that there is a relationship between the process of inflammation with depression. Research on the relationship between fast food consumption and the incidence of depression has been widely carried out abroad, but very little has been done in Indonesia and it is usually carried out on students, while it has never been done on medical students before. Therefore, in this study, a study was conducted on students of the medical faculty where they were busy with various lecture, assignments, and exams and tended to choose fast food. This study also looks for the relationship between physical activity and family income on depression which medical students also tend to not have time to exercise and the costs are

borne entirely by their parents. Fast food is a pro-inflammatory food which may contribute toward heightened levels of inflammatory markers observed in depressed people. Studies indicate that high levels of dietary inflammation are associated with increased risk of developing depression.<sup>[4]</sup>

The probable mechanism which is linked to this association can be seen through the process of neurogenesis, in which neurogenesis is tightly linked to pro-inflammatory cytokines and neuro-inflammation. Receptors of the pro-inflammatory cytokines are aggregated in the area that controls cognitive function, like the hippocampus. Pro-inflammatory cytokines could reduce the neurogenesis of the hippocampus in adults which could cause depression. Chronic neuro-inflammation also reduced the sensitivity of the glucocorticoid receptors, which could exacerbate the activities of pro-inflammatory cytokines and chronic neuro-inflammation. On the other hand, neuro-inflammation could also cause an imbalance between oxidative stress and the anti-oxidant system in the body.<sup>[3]</sup>

## 2. METHOD

The study was conducted at the Faculty of Medicine in University of Sumatera Utara, Medan from July 2019 to December 2019. The subjects of the study were students of class 2018 from the Faculty of Medicine in University of Sumatera Utara. The determination of the subjects of the study was according to the method of Total Sampling.

The inclusion criteria of the study are as follows: students of class 2018 from the Faculty of Medicine in University of Sumatera Utara that agreed to fill the questionnaires and are not currently using anti-depressants. Meanwhile, the exclusion criteria is incomplete questionnaires. The study used instruments such as the food frequency questionnaire (FFQ) and center for epidemiologic studies depression (CES-D).

The food frequency questionnaire had been validated by nutrition experts, while validity tests had been conducted on the center for epidemiologic studies depression questionnaire and the usability of this

questionnaire is valid and reliable which makes both of those questionnaires suitable for this study.

### 3. RESULT

From table 1, we can see that from 240 respondents, there are more females (65%) compared to males (35%). Based on depressive symptoms, we can also see that most of the respondents are not depressed (51.7%). Most respondents also consumed fast food often (27.5%), followed by rarely (69.6%) and very often (2.9%).

**Table 1.** Data distribution of respondents

	Frequency (n=240)	Percentage (%)
<b>Gender</b>		
Male	84	35
Female	156	65
<b>Depressive Symptom</b>		
Depressed	116	48.3
Not Depressed	124	51.7
<b>Fast Food Consumption</b>		
Rarely	66	27.5
Often	167	69.6
Very Often	7	2.9

**Table 2.** Frequency distribution of depression according to sex

	Depressed (n=116)	Not Depressed (n=124)
<b>Gender</b>		
Male	38 (15.8%)	78 (32.5%)
Female	46 (19.2%)	78 (32.5%)

From table 2, it can be seen that by gender, there are 38 men who suffer from depression and 46 men who do not suffer from depression. Then for the female gender, there are 78 woman who suffer from depression, and 78

woman who do not suffer from depression. From this study, it was found that based on gender, respondents who experienced symptoms of depression were mostly found in women (32.5%) than men (15.8%).

From table 3, an association can also be found between the incidence of depression and fast food consumption, which mainly consists of respondents who have depressive symptoms and consume fast food often (35%), followed by rarely (10.8%) and very often (2.5%). Meanwhile, most of the respondents who are not depressed often ate fast food (34.6%), followed by rarely (16.7%) and very often (0.4%). The p value also shows that there is a significant relationship between fast food consumption dan depressive symptoms ( $p=0.043$ ).

The study found that most of those who have depressive symptoms came from families with a high income (29.2%) followed by families with a low to moderate income (19.17%). Most respondents who are not depressed also come from a high income family (32.5%) followed by low to moderate income family (19.17%). However, there is no association found between family income and depressive symptoms. This is proven from the p value of 0.684 which doesn't show a significant relationship between the two variables.

There is also no association found between physical activity and depressive symptoms. This is shown from the p value of 0.289. Most of the respondents who are depressed had none to light physical activity (40.4%) followed by those who do moderate to heavy physical activity (7.9%). Similarly, most respondents who are not depressed also had none to light physical activity (40.4%), followed by moderate to heavy physical activity (11.3%).



**Table 3.** Relationship between frequency of fast food consumption, family income and physical activity with depression

	Depressed(n=116)	Not Depressed (n=124)	p value
<b>Fast Food Consumption</b>			
Rarely	26 (10.8%)	40 (16.7%)	0.043
Often	84 (35%)	83 (34.6%)	
Very Often	6 (2.5%)	1 (0.4%)	
<b>Family Income</b>			
Low-moderate	46 (19.17%)	46 (19.17%)	0.684
High	70 (29.2%)	78 (32.5%)	
<b>Physical Activity</b>			
None-light	97 (40.4%)	97 (40.4%)	0.289
Moderate-heavy	19 (7.9%)	27 (11.3%)	

#### 4. DISCUSSION

In this study, it was found that the incidence of depression was higher in women than men. Women show greater sensitivity to interpersonal relationships, while men show greater sensitivity to external careers and factors which are oriented to his future goals. Women also experience specific forms of depression-related illnesses, including premenstrual dysphoric disorder, which is associated with changes in ovarian hormones. Disruption of estrogen homeostasis leads to dysregulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) therefore impairing 5-HT<sub>2A</sub> signaling and attenuating neuronal synaptic plasticity, which together make the brain state susceptible to depressive symptoms.<sup>[5]</sup>

The statistical test used in this study is the fisher-freeman halton test (alternative to chi-square) which obtained the p value of 0.043.  $P < 0.05$  that could be interpreted as significant. It can be concluded that there is a significant relationship between fast food consumption with depressive symptoms. The finding of this study is similar with a study conducted in Pakistan. The study in Pakistan used the ANOVA test and Tukey post hoc test which showed that there is a significant difference on students aged 20-25 years who consumed fast food and not with the incidence of depression.<sup>[6]</sup> A similar study was also conducted in the Netherlands with a result that showed there is a significant relationship between consuming fast foods with the incidence of depression (p value < 0.001).<sup>[7]</sup>

Several studies showed that foods high in fat and low in carbohydrates (ketogenic diet) could impair cognitive functions. Foods high in saturated fat or total fat could increase the production of free radicals and increase the pro-inflammation condition. This diet induced oxidative destruction and inflammation which is linked to decreased expression of brain-derived neurotrophic factor, decrease in neuronal plasticity, and worsening of cognitive function in animal models. BDNF is a neurotrophin linked to several actions including synaptic plasticity, life sustainability and neuron differentiation. BDNF levels are decreased in patients suffering from depressive symptoms.<sup>[8]</sup>

According to the results of the statistical test with the chi-square method, the p value obtained is 0.684 in which  $p > 0.05$ , which could be interpreted as not significant. Therefore, it could be concluded that there is no significant relationship between family income with depressive symptoms.

A similar study conducted by Jeong *et al.* on medical students in Korea showed an insignificant result between income and depressive symptoms in which the p value obtained is 0.67.<sup>[9]</sup> In a similar study in Yogyakarta, the geriatric group is also shown to not display a significant relationship between the respondents income and depression (p value=0.136).<sup>[10]</sup>

The results are not similar with another study which was conducted in urban and rural areas of China in which respondents with a lower income suffers more from depression compared to respondents with a higher income. In the



study, incidence of depression was relatively low ( $P < 0.05$ ) among elderly with high income in the urban areas.<sup>[11]</sup>

A difference in income with the incidence of depression could be explained by the difference of ecological level. In an individual level, the effect from the difference of income in an individual's health tend to be mediated, especially through psychological pressure. In an environmental level, there is a social comparison, which is comparing yourself with others who are better off while the social gap is very huge which results in a feeling of social defeat or status anxiety. The feeling of retraction and shame which is experienced by those who are at the lower positions in society. In a national or regional level, the neo-material hypothesis suggested that the great income imbalance is associated with the lack of materials which is relevant to health. This includes the lack of investment in housing, education, public transport, pollution control, availability of healthy foods, and accessibility to health care.<sup>[12]</sup>

A factor that could cause the result of this study to be insignificant is the fact that most students from the Faculty of Medicine in University of Sumatera Utara came from families with middle to high economic status. Because of that, financial conditions bear little to no weight on the students. Students no longer have to worry about financial problems.<sup>[13]</sup> The results of this study shows that a high economic status doesn't always guarantee the happiness of the respondent. Other elements consist of demographic and social factors (being female, low organized spiritual activity, loss of social assistance and shortage of private control), terrible or horrifying life events (sexual violence and abuse sustained during childhood) and dangerous behaviors related to one's health (tobacco use, abnormal sleep duration, elevated salt intake, infrequent meals in a day, excessive internet use and previous injuries in the past) have been related to depressive symptoms.<sup>[14]</sup>

From the table above it can be seen that the result of the statistical test with the chi-square method obtained a p value of 0.289 in which  $p > 0.05$  which

could be interpreted as not significant. Therefore, it can be concluded that there is no significant relationship between frequency of physical activity with depressive symptoms. The results of this study is not in accordance with another study conducted in the United States which studied samples of adults aged 18 years and above, in which the study found that there is a significant relationship between the decrease in the incidence of depression with physical activity intervention and the p value obtained was 0.001.<sup>[15]</sup> Another study by Tegawati *et al.* shows that there is no significant relationship between the effects of gymnastics with a decrease in depression in which the p value obtained is 0.954.<sup>[16]</sup>

Physical activity becomes an effective strategy to delay or return physical functions which was previously decreased and reduce depression. Physical activity or exercise has a central effect towards depression through an increase in the release of  $\beta$ -endorphin availability of the brain's neurotransmitter (such as serotonin, dopamine and noradrenalin) or on BDNF. Physical activity can increase self-confidence, self-value and a sense of achievement. Other than those benefits, an increase in social interaction which was felt during physical activity with a group has a positive effect on the mood of the patient.<sup>[17]</sup>

The result of this study which showed no significant relationship between physical activity with depression could be caused by various conditional factors and other factors which is individual in nature. Factors that could cause depression include : First, a biological dimension which is influenced from the depressed patient's family could increase the incidence of depression on the patient; second, the psychological dimension which is the condition of the environment such as stressful, learned despair and negative cognitive style; third, a sociocultural dimension which includes various interpersonal relationships, family relationship, social support and influence from surrounding cultures.<sup>[16]</sup>

## 5. CONCLUSION

High consumption of fast food can increase the risk for depression. However, there is no relationship between fast food consumption with physical activity and family income.

## 6. SUGGESTIONS

It is advised for both adolescents and adults to avoid excessive consumption of fast food, and increase the frequency of exercise in order to avoid the risk of developing depression. For patients of depression with no signs of relief, it is advised to arrange a visit to a psychiatrist in order to find the cause and solution to the condition they are suffering from. We suggest for the next study held related to this topic to discuss further about the variety of other factors that can cause depression, such as a history of smoking, drinking alcohol, abuse and et cetera.

## REFERENCES

1. Aulia SGB, Makmur T, Hamid AH. *Perilaku Konsumsi Fast Food Mahasiswa Fakultas Pertanian Universitas Syiah Kuala Kota Banda Aceh*. J. Ilm. Mhs. Pertan. Unsyiah. 2018; 3(1): 130–139.
2. Balitbangkes Kemenkes RI. 2018. *Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan [cited 27 October 2021]. Available from: <https://www.litbang.kemkes.go.id/laporan-riset-kesehatan-dasar-riskesdas/Jakarta>
3. Kim YK, Na KS, Myint AM, Leonard BE. *The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression*. Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry. 2016 Jan 4;64:277–284.
4. Firth J, Veronese N, Cotter J, Shivappa N, Hebert JR, Ee C, Smith L, Stubbs B, Jackson SE, Sarris J. *What is the role of dietary inflammation in severe mental illness? A review of observational and experimental findings*. Frontiers in psychiatry. 2019 May 15;10:350.
5. Albert, P. R. 2015, 'Why is depression more prevalent in women?', 40(4), pp. 219–221. doi: 10.1503/jpn.150205.
6. Sheroze MW, Shahid N, Iqbal N, Qureshi UA, Khan ZH, Zehra TAM, Zahid RA, et al. *Frequency of Junk Food and Depression in Children*. Int. J. Innov. Res. Med. Sci. 2017; 2(2): 533–540.
7. Paans NP, Gibson-Smith D, Bot M, van Strien T, Brouwer IA, Visser M, Penninx BW. *Depression and eating styles are independently associated with dietary intake*. Appetite. 2019 Mar 1;134:103-10.
8. Sanchez-Villegas A, Toledo E, Irala JD, Ruiz-Canela M, Pla-Vidal J, Martínez-González MA. *Fast-food and commercial baked goods consumption and the risk of depression*. Public health nutrition. 2012 Mar;15(3):424-32.
9. Jeong Y, Kim JY, Ryu JS, eun Lee K, Ha EH, Park H. *The associations between social support, health-related behaviors, socioeconomic status and depression in medical students*. Epidemiology and health. 2010;32.
10. Hasan MN, *Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Depresi pada Lansia di Panti Sosial Tresna Wredha Budi Dharma ( PSTW ) Yogyakarta*. Jurnal Kesehatan Madani Medika, vol. 8, no. 1, pp. 25–30, 2019.
11. Yang Z, Chen R, Hu X, Ren XH. *Factors that related to the depressive symptoms among elderly in urban and rural areas of China*. Europe PMC. 2017 Aug 1;38(8):1088-93.
12. Patel V, Burns JK, Dhingra M, Tarver L, Kohrt BA, Lund C. *Income inequality and depression: a systematic review and meta-analysis of the association and a scoping review of mechanisms*. World Psychiatry, pp. 76–89, 2018.
13. Hadianto H. *Prevalensi dan Faktor-Faktor Risiko yang Berhubungan dengan Tingkat Gejala Depresi pada Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura*. Jurnal Mahasiswa

- PSPD FK Universitas Tanjungpura, 2014.
14. Peltzer K, Pengpid S. *Depressive symptoms and social demographic, stress and health risk behaviour among university students in 26 low-, middle-and high-income countries*. International journal of psychiatry in clinical practice. 2015 Oct 2;19(4):259-65.
  15. Adamson BC, Ensari I, Motl R. *The effect of exercise on depressive symptoms in adults with neurological disorders: A systematic review and meta-analysis*. YAPMR, 2015.
  16. Tegawati LM, Karini SM, Agustin RW. *Pengaruh Senam Lansia Terhadap Penurunan Tingkat Depresi pada Orang Lanjut Usia*. WACANA, 2009.
  17. Wu PL, Lee M, Huang TT. *Effectiveness of physical activity on patients with depression and Parkinson's disease: A systematic review*. PLoS One. 2017 Jul 27;12(7):e0181515.

## HUBUNGAN *CLUSTER OF DIFFERENTIATION 4 (CD4)* DENGAN GAMBARAN RADIOLOGIS PASIEN TB-HIV

Angiesta Pinakesty,<sup>1</sup> Erika Diana Risanti,<sup>2</sup> Sri Wahyu Basuki,<sup>3</sup> Iin Novita  
Nurhidayati Mahmuda,<sup>4</sup>

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah  
Surakarta, Surakarta

### ABSTRAK

#### Korespondensi:

Angiesta Pinakesty

#### Email Korespondensi:

apinakesty@gmail.com

#### Riwayat Artikel

Diterima: 02-08-2021

Selesai revisi: 31-03-2022

#### DOI :

10.53366/jimki.v9i3.423

**Pendahuluan:** Tuberkulosis (TB) merupakan infeksi oportunistik yang paling sering ditemukan pada infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dan menjadi penyebab kematian paling tinggi pada Orang Dengan HIV/AIDS (ODHA). Risiko penularan TB 26 sampai 31 kali lebih besar terjadi pada penderita HIV dibandingkan dengan orang tanpa HIV. Pasien TB-HIV cenderung memiliki hasil pemeriksaan laboratorium bakteri tahan asam (BTA) negatif dan gambaran radiologis yang tidak khas. Kedua hal tersebut menjadi kendala dalam menentukan diagnosis dan tatalaksananya. Semakin berat tingkat immunosupresi pasien TB-HIV yang ditunjukkan dengan penurunan kadar *cluster of differentiation 4 (CD4)*, maka gambaran radiologisnya semakin tidak khas. Jumlah CD4 berhubungan dengan manifestasi klinis pasien HIV yang bisa dilihat dari gambaran radiologis, sehingga dapat digunakan dalam mempercepat penegakkan diagnosis dan tatalaksana TB-HIV. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara CD4 dengan gambaran radiologis pasien TB-HIV di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta.

**Metode:** Desain yang digunakan dalam penelitian ini adalah *cross-sectional*. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta pada bulan November-Desember 2020. Didapatkan subjek penelitian sebesar 30 pasien. Pengambilan data dari rekam medis menggunakan teknik *non-probability purposive sampling*. Analisis data dilakukan dengan menggunakan uji Fisher.

**Hasil:** Hasil uji Fisher didapatkan tidak terdapat hubungan antara CD4 dengan gambaran radiologis pasien TB-HIV ( $p=1,000$ ).

**Simpulan:** Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara CD4 dengan gambaran radiologis pasien TB-HIV.

**Kata Kunci:** CD4, Gambaran Radiologis, HIV, Tuberkulosis

# CORRELATION BETWEEN CLUSTER OF DIFFERENTIATION 4 (CD4) WITH RADIOLOGICAL FEATURES OF TB-HIV PATIENTS

## ABSTRACT

**Background:** Tuberculosis (TB) is an opportunistic infection the most often found in Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection and is the leading cause of death among Orang Dengan HIV / AIDS (ODHA). The risk of TB transmission is 26 to 31 times greater in people with HIV than people without HIV. TB-HIV patients tend to have negative acid-resistant bacteria (AFB) laboratory tests and atypical radiological images. Both of these become obstacles in determining the diagnosis and management. The heavier level of immunosuppression in TB-HIV patients as indicated by a decrease in the level of cluster of differentiation 4 (CD4), the less characteristic the radiological picture was. CD4 count is associated with clinical manifestations of HIV patients that can be seen from radiological images, so that it can be used in accelerating diagnosis and management of TB-HIV. This study aims to determine the relationship between CD4 and the radiological picture of TB-HIV patients at PKU Muhammadiyah Hospital of Surakarta.

**Methods:** The study design is cross-sectional. The study was conducted at PKU Muhammadiyah Surakarta Hospital in November-December 2020. The research subjects were 30 patients. Data collected from medical records using non-probability purposive sampling technique. Data analysis was performed using Fisher's exact test.

**Results:** Fisher's exact test showed no association between CD4 cell count and radiological features of TB-HIV patients ( $p = 1,000$ ).

**Conclusion:** There is no significant association between CD4 cell count and radiological features of TB-HIV patients.

**Keywords:** CD4, Radiological Features, HIV, Tuberculosis

## 1. PENDAHULUAN

Infeksi tuberkulosis (TB) sampai saat ini masih menjadi permasalahan dunia karena menduduki peringkat pertama kematian pada penyakit infeksi yang disebabkan oleh agen infeksi tunggal. Sebanyak 50% dari penduduk dunia pernah menderita penyakit yang paling banyak ditemukan pada usia produktif ini. Sebanyak 539.000 kasus baru TB dengan hasil tes bakteri tahan asam (BTA) positif dengan tingkat kematian sebesar 101.000 setiap tahunnya di Indonesia.<sup>[1]</sup>

Tuberkulosis merupakan infeksi oportunistik yang paling sering ditemukan pada infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dan menjadi penyebab kematian paling tinggi pada Orang Dengan HIV/AIDS (ODHA). Kejadian koinfeksi TB-HIV menjadi kasus serius yang apabila tidak segera ditangani akan menimbulkan permasalahan yang sulit untuk dikendalikan. Risiko penularan TB 26

sampai 31 kali lebih besar terjadi pada penderita HIV dibandingkan dengan orang tanpa HIV. Sebanyak 9,6 juta kasus TB baru dilaporkan pada tahun 2014 dan diketahui sebanyak 1,2 juta di antaranya merupakan orang dengan HIV.<sup>[2]</sup> HIV dapat mengaktifkan infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan adanya infeksi oportunistik tuberkulosis meningkatkan progresivitas HIV.<sup>[3]</sup>

Terjadinya peningkatan kasus koinfeksi TB pada ODHA bisa menyebabkan peningkatan kasus TB baru pada orang sehat atau orang tanpa HIV/AIDS. Selain itu, kasus ini juga memiliki kendala tersendiri dalam menentukan diagnosis dan tatalaksananya karena manifestasi klinis penderita HIV dengan kelainan paru sering tidak khas (atipikal). Semakin cepat diagnosis penderita TB-HIV, semakin efektif pula terapi yang diberikan.<sup>[4]</sup> Meskipun *gold standar* pemeriksaan tuberkulosis adalah dengan kultur, tetapi pemeriksaan

radiologis direkomendasikan pada pasien dengan hasil tes BTA (Bakteri Tahan Asam) negatif karena pasien HIV dengan koinfeksi TB biasanya memiliki hasil tes BTA negatif dan cenderung mempunyai gambaran radiologis yang kurang khas. Hal tersebut menyebabkan pasien HIV koinfeksi TB menjadi lebih sulit didiagnosis.<sup>[5]</sup>

Jendriella *et al* (2019) menyebutkan bahwa gambaran radiologis dan laboratorium dapat membantu menegakkan diagnosis pasien TB-HIV. Jumlah *cluster of differentiation* 4 (CD4) memiliki hubungan erat dengan manifestasi klinis pasien HIV yang bisa dilihat dari gambaran radiologis.<sup>[4]</sup> Pasien TB-HIV dengan jumlah CD4 >200 sel/ $\mu$ L, dapat memiliki gambaran radiologis yang masih dalam batas normal, tipikal atau terdapat kavitas. Pasien TB-HIV dengan jumlah CD4 yang lebih rendah, dapat ditemukan limfadenopati dan gambaran radiologis yang atipikal. Semakin berat tingkat immunosupresi yang ditunjukkan dengan penurunan kadar CD4, gambaran radiologisnya semakin tidak khas.<sup>[6]</sup>

Namun, sampai saat ini belum banyak penelitian yang menunjukkan gambaran radiologis pasien TB-HIV berdasarkan jumlah CD4. Maka dari itu, berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk meneliti hubungan CD4 terhadap gambaran radiologis pasien TB-HIV.

## 2. METODE

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta pada bulan November-Desember 2020 menggunakan desain penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian ini telah mendapat surat lolos etik dari KEPK FK UMS dengan nomor 3213/B.1/KEPK-FKUMS/I/2021.

Populasi terjangkau penelitian ini adalah seluruh pasien yang menderita TB-HIV di Poli Penyakit Dalam Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta. Sampel yang dipilih adalah semua pasien TB-HIV, baik laki-laki atau perempuan berusia lebih dari 18 tahun yang telah dilakukan pemeriksaan radiologis di

bagian penyakit dalam RS PKU Muhammadiyah Surakarta. Pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan metode *non-probability purposive sampling*. Penentuan besar sampel menggunakan rumus Lemeshow dan didapatkan estimasi besar sampel sebesar 41 orang. Pada penelitian ini didapatkan sampel sebesar 30 pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan sebelumnya.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah jumlah CD4 dengan skala pengukuran ordinal. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah gambaran radiologis pasien TB-HIV dengan skala pengukuran nominal. Instrumen penelitian yang digunakan adalah data rekam medis pasien TB-HIV di RS PKU Muhammadiyah Surakarta. Data dianalisis dengan menggunakan uji bivariat *Fisher*.

## 3. HASIL PENELITIAN

### 3.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta pada bulan November-Desember 2020 dengan mengambil data sekunder berupa rekam medis pasien TB-HIV. Pada penelitian ini didapatkan sampel sebesar 30 pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan sebelumnya.

**Tabel 1.** Karakteristik Subjek Penelitian berdasarkan Jenis Kelamin dan Umur

Variabel	Jumlah	Persentase
Jenis Kelamin		
Laki-laki	23	76,7%
Perempuan	7	23,3%
Umur (tahun)		
19-40	13	43,3%
41-60	15	50%
>60	2	6,7%

Tabel 1 menjelaskan pasien berjenis kelamin laki-laki berjumlah 23 orang (76,7%) dan pasien berjenis kelamin perempuan berjumlah 7 orang (23,3%). Pada penelitian ini jumlah pasien laki-laki lebih banyak dibandingkan pasien perempuan. Pada tabel ini juga menjelaskan jumlah pasien TB-HIV berdasarkan umur. Pasien dengan kategori umur 19-40 tahun berjumlah 13 orang (43,3%), kategori

umur 41-60 tahun berjumlah 15 orang (50%), dan kategori umur >60 tahun berjumlah 2 orang (6,7%). Pada penelitian ini didapatkan jumlah pasien TB-HIV paling banyak diderita pada kategori umur 41-60 tahun, yaitu sebanyak 15 orang.

**Tabel 2.** Distribusi Frekuensi Subjek berdasarkan Jumlah CD4 dan Gambaran Radiologis

Variabel	Jumlah	Persentase
CD4 (sel/mm <sup>3</sup> )		
Sangat Rendah (<200)	28	93,3%
Rendah (200-350)	2	6,7%
Normal (>350)	0	0%
Gambaran Radiologis		
Khas	9	30%
Tidak Khas	21	70%

Tabel 2 menunjukkan pasien dengan jumlah CD4 sangat rendah

**Tabel 3.** Analisis Bivariat Hubungan antara Jumlah CD4 dengan Gambaran Radiologis Pasien TB-HIV

Variabel	Gambaran Radiologi				Nilai <i>p</i>
	Khas		Tidak Khas		
	n	%	N	%	
CD4 (sel/mm <sup>3</sup> )					
Sangat Rendah (<200)	9	32,1	19	67,9	1,000
Rendah (200-350)	0	0,0	2	100	

Tabel 3 menjelaskan hasil analisis uji *Fisher* hubungan antara CD4 dengan gambaran radiologis pasien TB-HIV, menunjukkan bahwa mayoritas pasien TB-HIV dengan jumlah CD4 sangat rendah (<200 sel/mm<sup>3</sup>) memiliki gambaran radiologis yang tidak khas, yaitu sebanyak 19 orang (67,9%), sedangkan terdapat 9 pasien (32,1%) dengan CD4 dalam jumlah sangat rendah yang memiliki gambaran radiologis khas. Pasien dengan jumlah CD4 rendah (200-350 sel/mm<sup>3</sup>) yang memiliki gambaran radiologis tidak khas sebanyak 2 orang (100%) dan tidak ditemukan pasien dengan jumlah CD4 rendah yang memiliki gambaran radiologis khas. Hasil analisis untuk variabel CD4 menunjukkan nilai *probability* (*p*) sebesar 1,000 (*p*>0,05) yang artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah CD4

(<200 sel/mm<sup>3</sup>) sebanyak 28 orang (93,3%), CD4 rendah (200-350 sel/mm<sup>3</sup>) sebanyak 2 orang (6,7%), dan tidak ditemukan pasien dengan jumlah CD4 dalam kategori normal (>350 sel/mm<sup>3</sup>) (0%).

Jumlah pasien TB-HIV berdasarkan gambaran radiologisnya yang diklasifikasikan menjadi dua, yaitu khas dan tidak khas. Pasien dengan gambaran radiologis yang khas ditemukan sebanyak 9 orang (30%) dan gambaran radiologis yang tidak khas ditemukan sebanyak 21 orang (70%). Pada penelitian ini, gambaran radiologis yang paling banyak ditemukan adalah gambaran radiologis yang tidak khas, yaitu sebanyak 21 orang (70%).

### 3.2 Analisis Bivariat Hubungan antara Jumlah CD4 dengan Gambaran Radiologis Pasien TB-HIV

dengan gambaran radiologis pasien TB-HIV.

## 4. PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian di atas, dijelaskan karakteristik pasien TB-HIV berdasarkan jenis kelamin dan umur. Dari 30 sampel pasien, didapatkan jumlah pasien penderita TB-HIV lebih banyak pada laki-laki, yaitu sebanyak 23 orang (76,67%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Hanifa (2019), menyatakan bahwa hasil persentase terbanyak untuk kategori jenis kelamin penderita TB-HIV di RS PKU Muhammadiyah Surakarta adalah laki-laki dengan persentase sebesar 67,86%, sedangkan pasien TB-HIV berjenis kelamin perempuan sebesar 32,14%.<sup>[7]</sup> Penelitian lain yang mendukung hal tersebut adalah penelitian yang dilakukan Soraya (2016)



di RSUD Sanglah Bali, menyatakan bahwa persentase laki-laki penderita TB-HIV lebih banyak, yaitu sebesar 71,1%, sedangkan penderita TB-HIV perempuan sebesar 28,9%.<sup>[8]</sup>

Hal tersebut kemungkinan dapat disebabkan karena laki-laki lebih sering terpapar faktor risiko TB, seperti kebiasaan merokok dan kurangnya kepatuhan minum obat.<sup>[9]</sup> Paparan asap rokok dapat memengaruhi tingkat kekebalan tubuh seseorang, sehingga dapat memengaruhi angka kejadian progresivitas kuman TB dorman menjadi aktif. Selain itu, konsumsi alkohol juga memiliki efek serupa, yaitu dapat melemahkan imunitas tubuh seseorang.<sup>[9]</sup>

Berdasarkan karakteristik umur, pasien TB-HIV dalam penelitian ini dominan diderita oleh orang dengan rentang usia 41-60 tahun, yaitu sebanyak 15 orang (50%). Kemudian diikuti oleh kelompok usia 19-40 tahun sebanyak 13 orang (43,33%). Kelompok usia >60 tahun paling sedikit, yaitu ditemukan sebanyak 2 orang (6,67%). Berbeda dengan penelitian yang dilakukan Widiyanti (2016), menyatakan bahwa kelompok umur 15-35 tahun merupakan kelompok umur terbanyak yang menderita TB-HIV. Namun, hasil analisis dalam penelitian itu menyatakan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara umur dan kejadian koinfeksi TB-HIV.<sup>[11]</sup>

Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan Muna dan Cahyati (2019), menyatakan bahwa TB-HIV lebih banyak ditemukan pada usia produktif (15-50 tahun), yaitu sebanyak 26 (86,67%), sedangkan pada kelompok usia non produktif ditemukan sebanyak 4 orang (13,33%). Hasil analisis penelitian ini juga menunjukkan bahwa  $H_0$  diterima, yang berarti tidak ada hubungan antara usia dengan kejadian TB-HIV.<sup>[12]</sup> Pada penelitian ini tidak ditemukan selisih yang begitu jauh antara kelompok umur 19-40 tahun dengan 41-60 kemungkinan dikarenakan tingginya kasus TB-HIV di Indonesia, sehingga paparan kuman TB pada setiap usia menghasilkan jumlah yang sama.

Tabel 2 menunjukkan proporsi jumlah CD4 yang tertinggi adalah <200 sel/mm<sup>3</sup> sebanyak 28 orang, diikuti

pasien dengan jumlah CD4 200-350 sel/mm<sup>3</sup> yang ditemukan sebanyak 2 orang dan tidak ditemukan pasien dengan jumlah CD4 >350 sel/mm<sup>3</sup>. Sejalan dengan penelitian Ladyani (2019) yang menyatakan bahwa pasien dengan jumlah CD4 <200 sel/mm<sup>3</sup> lebih banyak ditemukan, yaitu sebanyak 39 orang (58,2%), pasien yang memiliki jumlah CD4 200-449 sel/mm<sup>3</sup> sebanyak 21 orang (31,3%) dan pasien dengan jumlah CD4 >500 sel/mm<sup>3</sup> sebanyak 7 orang (10,4%).<sup>[13]</sup>

Menurut Ghate (2009), penurunan jumlah CD4 pada penderita HIV/AIDS terjadi akibat kematian sel-sel CD4 yang merupakan sel target utama infeksi HIV. Penurunan jumlah CD4 akan lebih buruk pada stadium lanjut. Hal tersebut dikarenakan terjadi peningkatan risiko infeksi oportunistik pada pasien dengan jumlah CD4 <200 sel/mm<sup>3</sup>. Selain itu bisa juga disebabkan karena faktor lain, seperti infeksi bakteri atau jamur dan faktor lingkungan.<sup>[14]</sup>

Penelitian ini serupa dengan penelitian Widiyanti (2015) yang membagi dua kelompok berdasarkan jumlah CD4, yaitu kelompok dengan CD4 <350 sel/mm<sup>3</sup> dan kelompok dengan CD4 >350 sel/mm<sup>3</sup>. Penelitian tersebut menyatakan bahwa pasien dengan jumlah CD4 <350 sel/mm<sup>3</sup> empat kali lebih rentan mengalami infeksi oportunistik dibandingkan pasien dengan jumlah CD4 >350 sel/mm<sup>3</sup>.<sup>[15]</sup>

Pasien TB-HIV dengan gambaran radiologis yang tidak khas lebih banyak ditemukan dari pada pasien TB-HIV dengan gambaran radiologis khas. Gambaran radiologis yang khas ditemukan sebanyak 9 orang (30%) dan gambaran radiologis yang tidak khas ditemukan sebanyak 21 orang (70%). Hasil serupa ditemukan pada penelitian yang dilakukan Rosamarlina dkk. (2015), menyatakan bahwa gambaran radiologis yang paling banyak ditemukan adalah TB Paru (44,7%) yang perlu diperjelas dengan ada atau tidaknya keterlibatan limfadenopati intralokal. Gambaran radiologis pasien TB-HIV yang paling banyak ditemukan adalah gambaran radiologis atipikal yang melibatkan lobus bawah paru dengan kecenderungan difus.<sup>(1)</sup>

Hasil analisis statistik menggunakan *Fisher Exact Test* terhadap variabel CD4 didapatkan nilai  $p = 1.000$  dimana nilai tersebut  $>0,05$ , sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah CD4 dengan gambaran radiologis pasien TB-HIV. Hal ini bertentangan dengan penelitian yang dilakukan oleh Jendriella (2019) yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada gambaran radiologis pasien TB-HIV berdasarkan perhitungan kadar CD4 ( $p = 0,03$ ). Pada pasien TB-HIV dengan jumlah CD4  $<200$  sel/mm<sup>3</sup> gambaran radiologis yang paling banyak ditemukan adalah infiltrat (32,7%), normal (18,2%), dan fibrosis (11%). Keterlibatan lobus tengah dan bawah lebih banyak ditemukan pada pasien TB-HIV dengan kadar CD4  $<200$  sel/mm<sup>3</sup>. Pada pasien TB-HIV dengan CD4  $>200$  sel/mm<sup>3</sup> ditemukan infiltrat (9,2%), normal (3,6%), dan fibrosis (1,8%) dengan keterlibatan lobus atas paling banyak ditemukan.<sup>(4)</sup>

Perbedaan hasil analisis ini dapat dikarenakan pengambilan data menggunakan teknik *cross sectional* yang dilakukan dalam sekali waktu dan secara bersamaan, sehingga sampel yang didapatkan terlalu kecil. Selain itu, keterbatasan data CD4 dalam rekam medis dan tidak ditemukannya data pasien TB-HIV dengan kadar CD4 dalam jumlah normal juga dapat mempengaruhi hasil analisis. Dalam penelitian ini juga tidak dapat menyingkirkan faktor lain yang berkontribusi dalam gambaran radiologis pasien TB-HIV, seperti status nutrisi, diabetes melitus, maupun infeksi sekunder lainnya. Penelitian Chamie (2010) di California menyatakan bahwa banyaknya variasi gambaran radiologis pasien TB-HIV tidak sensitif untuk dihubungkan dengan CD4, sehingga dapat dikatakan bahwa gambaran radiologis toraks tidak sensitif untuk diagnosis TB-HIV terutama pada stadium lanjut, bahkan pada pasien dengan jumlah CD4  $>350$  sel/mm<sup>3</sup>.<sup>(17)</sup>

Data pada tabel 4 menunjukkan bahwa pasien dengan kadar CD4 sangat rendah lebih banyak memiliki gambaran radiologis yang tidak khas dibanding gambaran radiologis yang khas. Sejalan dengan penelitian yang

dilakukan Badie (2012) yang menyatakan bahwa pasien TB-HIV dengan kadar CD4 sangat rendah cenderung memiliki gambaran radiologis yang tidak khas, sedangkan pasien TB-HIV dengan kadar CD4 yang masih tinggi cenderung memiliki gambaran radiologis yang khas atau bahkan masih dalam batas normal.<sup>(18)</sup>

Pemeriksaan radiologis, khususnya rontgen dada, merupakan pemeriksaan yang penting dilakukan pada pasien TB-HIV yang tidak dapat dilakukan pengambilan dahak meskipun sudah dilakukan induksi sputum.<sup>(19)</sup> Selain itu, pemeriksaan rontgen dada juga dapat membantu menegakkan diagnosis infeksi oportunistik yang terjadi pada pasien HIV. Pasien HIV dengan derajat immunosupresi yang berat memiliki risiko terkena tuberkulosis tinggi, tetapi sulit untuk membedakan tuberkulosis dengan infeksi oportunistik lainnya. Gejala klasik TB bisa muncul pada pasien TB-HIV, tetapi jarang ditemukan pasien dengan gejala tuberkulosis, sehingga pemeriksaan radiologis dapat membantu menegakkan diagnosis.<sup>(4)</sup>

Gambaran radiologis yang tidak khas sering dijumpai pada pasien TB-HIV. Gambaran radiologis tersebut dipengaruhi oleh derajat immunosupresi pasien TB-HIV.<sup>(18)</sup> Pada pasien TB-HIV dengan immunosupresi ringan, gambaran rontgen dada menunjukkan gambaran khas TB, yaitu adanya kavitas dan infiltrat di apeks paru. Pada pasien TB-HIV dengan immunosupresi berat, gambaran rontgen dada menunjukkan gambaran yang tidak khas, yaitu adanya infiltrat difus di lobus tengah dan bawah tanpa disertai dengan adanya kavitas.<sup>(20)</sup>

Gambaran radiologis yang tidak khas pada pasien TB-HIV dengan immunosupresi berat dapat terjadi karena pada kondisi immunosupresi berat tubuh kesulitan membentuk sistem pertahanan yang kuat terhadap kuman TB. Ketika sistem imun masih dalam keadaan baik, tubuh akan membentuk sistem imun spesifik terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Gambaran radiologis yang terbentuk pada keadaan tersebut adalah adanya lesi pada bagian apeks paru dikarenakan tekanan oksigen pada bagian apeks paru lebih tinggi, sehingga bakteri dapat berkembang biak dengan

baik. Setelah imunitas seluler terbentuk, fokus primer akan mengalami resolusi secara sempurna. Hal tersebut memberikan gambaran radiologis yang khas pada pasien TB-HIV dengan status imun yang masih baik. Sedangkan pada pasien TB-HIV dengan imunosupresi yang berat, dapat mengalami perburukan lesi bahkan sampai memberikan gambaran infiltrat bilateral yang luas. Selain itu, adanya infeksi oportunistik lainnya yang mungkin terjadi pada pasien TB-HIV juga dapat memberikan gambaran radiologis yang tidak khas.<sup>(21)</sup>

Pada penelitian ini tidak dilakukan uji multivariat. Hal ini disebabkan karena pada uji bivariat tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara CD4 dengan gambaran radiologis pasien TB-HIV.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Penelitian ini dilakukan menggunakan desain penelitian *cross sectional* atau potong lintang dimana pengamatan dilakukan dalam satu waktu saja, sehingga tidak dapat mengontrol variabel luar dan variabel perancu secara maksimal. Selain itu, pemeriksaan CD4 yang tidak dilihat secara langsung oleh peneliti, tidak adanya data riwayat penyakit dahulu, serta data CD4 yang tidak lengkap juga dapat mengurangi keakuratan hasil penelitian ini.

## 5. SIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara CD4 dengan gambaran radiologis pasien TB-HIV.

## 6. SARAN

Saran untuk penelitian selanjutnya adalah perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan status imunologi pasien dengan gambaran radiologis pasien TB-HIV karena semakin lanjut stadium HIV akan memberikan gambaran radiologis yang berbeda dan tidak spesifik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2019. France: World Health Organization; 2019.
2. WHO. Tuberculosis and HIV

- [Internet]. 2020. p. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/hiv/topics/tb/en/>
3. Glaziou P, Sismanidis C, Floyd K, Raviglione M. Global Epidemiology of Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5:1–17.
  4. Jendriella J, Yazmiati D, Makmur A, Saad A. Gambaran Radiografi Toraks Pasien HIV Dengan Tuberkulosis Paru Berdasarkan Nilai CD4 Di Rumah Sakit Umum Arifin Achmad Provinsi Riau. *J Ilmu Kedokt*. 2019;13(1):36.
  5. Kisebo HN, Den Boon S, Davis JL, Okello R, Worodria W, Cattamanchi A, et al. Chest radiographic findings of pulmonary tuberculosis in severely immunocompromised patients with the human immunodeficiency virus. *Br J Radiol*. 2012;85(1014):130–40.
  6. Stanisavljev NP, Mitrovica S. Radiological findings of tuberculosis in HIV positive patients. *Ropean Soc Radiol*. 2013;1-64 10.1594/ecr2013/C-0404.
  7. Hanifa AL, Novita I, Mahmuda N, Kedokteran F, Surakarta UM. Description of Early Diagnosed HIV Patient Nutrition Status. 2019;70–9.
  8. Soraya DAH, Artika DM. PROFIL PASIEN KOINFEKSI TB-HIV DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT SANGLAH BALI TAHUN 2013. *E-JURNAL Med*. 2016;5(7):5–9.
  9. Kementerian Kesehatan RI. Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI [Internet]. 2018. Available from: <https://pusdatin.kemkes.go.id/article/view/18101500001/infodatin-tuberkulosis-2018.html>
  10. Sadewo SW, Salam A, Rialita A. Gambaran Status Anemia pada Pasien Tuberkulosis Paru. *J Cerebellum*. 2016;2:590–600.
  11. Widiyanti M, Fitriana E, Iriani E. Karakteristik Pasien Koinfeksi Tb-Hiv Di Rumah Sakit Mitra Masyarakat Mimika Papua. *Sel J Penelit Kesehat*. 2016;3(2):49–55.
  12. Muna N, Cahyati WH. Determinan Kejadian Tuberkulosis pada Orang dengan HIV/AIDS. *Higeia J Public Heal Res Dev* [Internet]. 2019;2(3):168–78. Available from: <https://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/higeia/article/view/24857/1343>

13. Ladyani F, Kiristianingsih A. Hubungan antara Jumlah CD4 pada pasien yang terinfeksi HIV / AIDS dengan Infeksi Oportunistik di Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2016. JK Unila. 2019;3(1):34–41.
14. Ghate M, Deshpande S, Tripathy S, Nene M, Gedam P, Godbole S, et al. Incidence of common opportunistic infections in HIV-infected individuals in Pune, India: analysis by stages of immunosuppression represented by CD4 counts. *Int J Infect Dis.* 2009;13(1).
15. Widiyanti M, Hutapea H. Hubungan Jumlah Cluster of Differentiation 4 (CD4) dengan Infeksi Oportunistik Pada Pasien HIV/AIDS di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) DOK II Jayapura. *J Biol Papua.* 2015;7(1):16–21.
16. Rosamarlina, Murtiani F, Setianingsih TY, Permatasari D. Profil Pasien Suspek Koinfeksi TB pada HIV di Rumah Sakit. 2015;14–21.
17. Chamie G, Luetkemeyer A, Nanteza MW, Okwera A, Whalen CC, Mugerwa RD, et al. Significant variation in presentation of pulmonary tuberculosis across a high resolution of CD4 strata. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2010;14(10):1295–1302. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
18. Badie BM, Mostaan M, Izadi M, Alijani MAN, Rasolinejad M. Comparing radiological features of pulmonary tuberculosis with and without HIV infection. *J AIDS Clin Res.* 2012;3(10):3–5.
19. Dafitri IA, Medison I. Laporan Kasus TB paru koinfeksi HIV / AIDS Case Report of Pulmonary TB with HIV / AIDS Coinfection. *J Kedokt Yars.* 2020;28(2):21–31.
20. Agustya M, Wesnawa DP, Nama N, Bagian P, Smf /, Buleleng PR. Profil Pasien Koinfeksi TB – HIV. *J Respir Indo* [Internet]. 2016;36(3):175–81. Available from: <http://jurnalrespirologi.org/wp-content/uploads/2017/01/JRI-2016-36-3-175.pdf>
21. Majdawati A. Uji Diagnostik Gambaran Lesi Foto Thorax pada Penderita dengan Klinis Tuberkulosis Paru Diagnostic Test for Chest Radiography in Clinical Lung Tuberculose Patients. *Mutiara Med.* 2010;

## KOMBUCHA: PENDAYAGUNAAN MEKANISME GUT-BRAIN AXIS DALAM PENCEGAHAN DEPRESI

Putu Diah Ananda Putri Atmaja,<sup>1</sup> Abiyyu Didar Haq,<sup>2</sup> Visakha Vidyadevi Wiguna,<sup>3</sup>

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

### ABSTRAK

**Korespondensi:**

Putu Diah Ananda Putri Atmaja

**Email Korespondensi:**

ptuatmaja@gmail.com

**Riwayat Artikel**

Diterima: 16 – 03 – 2021

Selesai revisi: 17 – 10 – 2021

**DOI :**

10.53366/jimki.v9i3.333

**Pendahuluan:** Pandemi COVID-19 memberikan dampak yang sangat besar terhadap berbagai aspek kehidupan manusia di seluruh dunia tak terkecuali Indonesia. Perubahan tersebut terbukti telah menjadi faktor risiko terjadinya gangguan mental, salah satunya adalah depresi. Berbagai upaya yang telah dilakukan sangat terfokus pada upaya kuratif saja dan hanya sebagian kecil yang berfokus pada upaya preventif terjadinya depresi.

**Metode:** Tinjauan pustaka ini bersumber dari berbagai bentuk artikel yang didapatkan dari portal publikasi dari yaitu National Center for Biotechnology Information (NCBI), Garba Rujukan Digital (GARUDA), serta Google Scholar dengan kriteria inklusi artikel ilmiah yang dipublikasikan pada kurun waktu 2011-2021, artikel ilmiah berbahasa Indonesia dan Inggris, dan studi berupa tinjauan pustaka, systematic reviews, dan RCT, dan kriteria eksklusi tidak tersedianya artikel dalam *full text*.

**Pembahasan:** Berdasarkan 48 artikel jurnal yang didapatkan dari hasil pencarian literatur, didapatkan bahwa berbagai penelitian telah menduga dan membuktikan bahwa terdapat hubungan antara mikrobiota pada saluran cerna dengan sistem saraf pusat yang disebut sebagai gut-brain axis (GBA). Mikrobiota pada saluran cerna memainkan peran kunci dalam menjaga homeostasis GBA dan keterkaitannya dengan kesehatan mental seseorang. Konsumsi probiotik merupakan satu dari sekian upaya yang bisa seseorang lakukan untuk menjaga homeostasis tersebut dalam upaya menjaga kesehatan mentalnya. Terbuat dari teh, gula, dan Symbiotic Culture of Bacteria and Yeasts (SCOBY), kombucha merupakan minuman terfermentasi yang telah terbukti memberikan dampak positif terhadap mikrobiota saluran cerna dengan lebih dari 50 probiotik dan molekul lain.

**Simpulan:** Pendayagunaan kombucha untuk menjaga GBA memiliki potensi untuk menyempurnakan upaya penanggulangan depresi terutama dalam aspek preventif

**Kata Kunci:** Depresi, Mikrobiota saluran cerna, Gut-Brain Axis, Kombucha, Probiotik

# KOMBUCHA: THE UTILIZATION OF GUT-BRAIN AXIS MECHANISM IN THE PREVENTION OF DEPRESSION

## ABSTRACT

**Background:** COVID-9 pandemic brings a devastating change on every aspect of everyday life around the world. The change that is happening has been proven to act as a risk factor for many mental illnesses, including depression. Many efforts that has been done mainly focuses on curative aspect of depression and only a small portion of it focuses on the preventive aspect.

**Objective:** To analyze the benefits of kombucha in preventing depression through the utilization Gut Brain Axis (GBA) mechanism

**Methods:** This literature review uses a variety of articles sourced from several online publication databases such as National Center for Biotechnology Information (NCBI), Garba Rujukan Digital (GARUDA), and Google Scholar. Studies were screened according to the inclusion criteria as follows scientific articles published in 2011-2021, scientific articles in Indonesian and English, and studies in the form of literature review, systematic review, and RCTs, and the exclusion criteria for the unavailability of articles in full text.

**Discussion:** Based on 48 journal articles extracted from literature search, it is concluded that many clinical studies have proved that there are indeed a connection between gut microbiote wif the nervous system which researchers called Gut-Brain Axis (GBA). Gut microbiote plays a key role in maintaining GBA homeostasis and its relation with one's mental health. Probiotic consumption is one of many efforts that people do to maintain that homeostasis in order to maintain their mental health. Made of tea, sugar, and Synbitoic Culture of Bacteria and Yeasts (SCOBY), kombucha is a fermented beverage that has been proven to bring positive impacts on gut microbiote with more than 50 probiotics and beneficial molecules.

**Conclusion:** Utilization of kombucha to maintain GBA has the potential to completes the fight against depression especially in the aspect of prevention

**Keywords:** Depression, Gut Microbiote, Gut-Brain Axis, Kombucha, Probiotic

## 1. PENDAHULUAN

Dunia saat ini sedang dihadapkan dengan pandemi COVID-19 yang pertama kali diidentifikasi di Provinsi Wuhan, China [1]. Di Indonesia per 22 September 2020 telah terdapat 252.923 kasus positif [2]. Indonesia menduduki urutan ke-9 kasus positif terbanyak di Asia per 15 September 2020 [3]. Dalam upaya mengurangi risiko penularan virus corona pemerintah menghimbau untuk melakukan segala aktivitas dari rumah. Hal ini tentu saja berdampak pada kebiasaan masyarakat yang dahulu bekerja, bersekolah, ataupun berkegiatan secara offline (bertatap muka) sekarang harus dilakukan secara daring (melalui media komunikasi) [4] [5]. Penetapan sebuah kebijakan tentu akan membawa dampak positif dan negatif. Dampak positif segala aktivitas dapat dilakukan dari rumah dengan waktu yang lebih fleksibel serta dampak negatif seperti hilangnya motivasi kerja, gangguan dari lingkungan rumah,

keterbatasan melakukan beberapa kegiatan yang dapat menyebabkan peningkatan tingkat kecemasan, stress, dan depresi dalam penyesuaian dari offline ke daring [8] [9]. Selain perubahan kebiasaan di tengah pandemi, permasalahan ekonomi dan persebaran informasi bohong (hoax) juga menjadi penyebab meningkatnya kejadian stres maupun depresi [7] [11] [12] [13] [14]. Sebagai dampak pandemi, prevalensi stres meningkat sebesar 29,6%; sedangkan prevalensi kegelisahan dan depresi meningkat sebesar 31,9% dan 33,7% [15]. Peningkatan prevalensi depresi dapat menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas. Individu yang mengalami depresi sebelas kali lipat lebih mungkin untuk melakukan percobaan bunuh diri dibandingkan dengan orang yang tidak mengalami depresi [16].

Depresi merupakan gangguan mood yang menyebabkan perasaan sedih dan kehilangan minat yang terjadi secara terus-menerus. Hingga saat ini

hal yang mendasari terjadinya depresi belum didefinisikan secara jelas, pada depresi ditunjukkan terjadi interaksi kompleks antara ketersediaan neurotransmitter dengan regulasi dan sensitivitas reseptor. Gangguan aktivitas serotonin pada sistem saraf pusat (SSP) menjadi salah satu faktor penting dalam terjadinya depresi. Selain itu ada beberapa neurotransmitter yang terlibat dalam depresi seperti norepinephrine (NE), dopamine (DA), glutamate, dan *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) [17]. Beberapa tahun terakhir telah ditemukan pengaruh GBA dalam terjadinya depresi. *Gut Brain Axis* (GBA) berperan dalam merespon stres melalui sistem saraf (saraf simpatik dan parasimpatik), jalur endokrin (HPA axis), dan jalur metabolik [24]. Diet/ makanan seperti probiotik dan makanan yang mengandung mikrobiota dapat mempengaruhi GBA secara signifikan [26]. Konsumsi probiotik dalam jumlah yang tepat memiliki dampak positif pada kesehatan mental. Melalui jalur GBA, probiotik dapat berperan dalam pencegahan dan pengobatan depresi [25]. Kombucha merupakan teh hasil fermentasi yang mengandung probiotik. Kandungan probiotik dalam kombucha dapat dimanfaatkan dalam pencegahan depresi. Beberapa penelitian uji klinis pada manusia menunjukkan bahwa beberapa jenis probiotik berperan dalam depresi dan kecemasan seperti kombinasi *L. Acidophilus*, *B. bifidum*, dan *B. Longum* dapat memperbaiki kondisi umum subjek (orang dewasa yang menderita stres atau kelelahan) sebesar 40,7% setelah 6 bulan [26]. Pada tinjauan sistematis yang dilakukan Wallace dan Milev pada tahun 2017 dari 10 uji klinis didapatkan bahwa dosis, pemilihan strain probiotik, dan lama pengobatan memberikan pengaruh pada kejadian depresi dan kecemasan [27].

Salah satu upaya yang dilakukan pemerintah sekaligus menjadi landasan utama peraturan kesehatan jiwa di Indonesia adalah UU No 18 Tahun 2014 Tentang Kesehatan Jiwa. Pengadaan UU No 18 Tahun 2014 ini menjadi langkah awal dalam mengatur mengenai kesehatan jiwa. UU No. 18 Tahun 2014 ditujukan untuk menjamin setiap orang agar dapat mencapai kualitas hidup yang baik, serta memberikan pelayanan

kesehatan secara terintegrasi, komprehensif, dan berkesinambungan melalui upaya promotif, preventif, kuratif, dan rehabilitatif. Upaya kesehatan jiwa dilaksanakan oleh pemerintah, pemerintah daerah, dan/ atau masyarakat [28]. Saat ini, upaya yang sudah dilakukan pemerintah antara lain adalah pengadaan rumah sakit jiwa milik pemerintah dan swasta serta penanganan kesehatan jiwa di beberapa puskesmas di Indonesia. Namun, masih terdapat keterbatasan jumlah rumah sakit, puskesmas dan tenaga medis yang melayani kesehatan jiwa. Upaya yang dilakukan pemerintah saat ini masih banyak berfokus pada upaya kuratif [18]. Sementara upaya lain dalam menjaga kesehatan mental yang dapat dilakukan berkomunikasi kepada orang-orang terdekat, seperti keluarga, teman; melakukan kegiatan yang disukai, menjaga kesehatan tubuh dengan meditasi, berolahraga teratur, tidur yang cukup, makan makanan seimbang dan bergizi; mencari pertolongan ahli jika tidak bisa mengatasi masalah yang ada [29]. Berdasarkan upaya yang sudah dipaparkan di atas, hal ini menunjukkan bahwa diperlukan upaya lain terutama promotif dan preventif untuk mengisi kekurangan dan gap yang ada. Tujuan dari tinjauan literatur ini adalah untuk menganalisis manfaat kombucha untuk mencegah depresi melalui mekanisme GBA.

## 2. METODE

*Literature review* ini menggunakan berbagai jenis sumber yaitu artikel di dalam jurnal ilmiah dan pedoman pemerintah maupun instansi terkait. Pencarian artikel dilakukan di portal online publikasi jurnal seperti *National Center for Biotechnology Information / NCBI* ([ncbi.nlm.nih.gov](http://ncbi.nlm.nih.gov)) dan *Frontiers in Microbiology* ([frontiersin.org](http://frontiersin.org)). Selain itu, pencarian juga dilakukan di *Google Scholar* ([scholar.google.com](http://scholar.google.com)). Adapun kata kunci yang digunakan adalah “Gut-Brain Axis”, “Kombucha”, “Depresi”, “Probiotik”. Kriteria inklusi yang digunakan adalah artikel ilmiah yang diterbitkan pada tahun 2011-2021, artikel ilmiah berbahasa Indonesia dan Inggris, dan studi berupa tinjauan pustaka, *systematic review*, dan RCT. Kriteria



eksklusi yang digunakan adalah tidak tersedianya artikel dalam *full text*.

### 3. HASIL PENELITIAN

Pada tinjauan literatur ini digunakan >40 literatur ilmiah bahasa Indonesia dan bahasa Inggris dalam kurun waktu 2011-2021. Literatur ilmiah yang digunakan berupa tinjauan pustaka, *systematic reviews*, dan RCT. Berbagai penelitian klinis dan bukti eksperimental telah mendukung bahwa mikrobiota memiliki dampak yang penting pada *gut brain axis* (GBA) melalui interaksi dengan sistem saraf pusat melalui jalur neuroendokrin dan metabolik<sup>[30, 31]</sup>. Molekul pensinyalan yang memediasi hubungan antara sel enteroendokrin dan mikroba adalah asam lemak rantai pendek (SCFA) yang diproduksi oleh mikrobiota<sup>[32, 30]</sup>. Mikroba probiotik menyeimbangkan mikrobiota usus, meningkatkan kekebalan tubuh, meningkatkan fungsi pencernaan, melawan pertumbuhan berlebih bakteri berbahaya, dan membantu pencapaian kesehatan mental dan stabilitas suasana hati (psikobiotik) serta melawan kondisi psikologis, seperti kecemasan dan depresi<sup>[33, 34]</sup>. Konsumsi probiotik menyebabkan kortisol plasma yang lebih rendah, yang dapat diartikan sebagai ukuran yang menunjukkan penurunan kecemasan selama situasi stres. Studi-studi lain menunjukkan bahwa konsumsi probiotik juga menurunkan pelaporan suasana hati negatif, kortisol urin, skor depresi, dan meningkatkan kualitas hidup<sup>[33]</sup>. Kombucha dapat membantu memperbaiki kondisi mikrobiota usus pada orang-orang dengan paparan lingkungan tidak sehat. Paparan lingkungan tidak sehat secara kontinu dapat menyebabkan perubahan mikroba normal di usus, ketidaknyamanan psikoemosional dan hilangnya mikroba pelindung usus dan timbulnya infeksi sekunder berbahaya oleh mikroba oportunistik<sup>[34]</sup>.

### 4. PEMBAHASAN

#### 4.1 Gut-Brain Axis

*Gut Brain Axis* merupakan jaringan komunikasi dua arah yang menghubungkan sistem enterik dan sistem saraf secara anatomis, endokrin, humoral, metabolik, dan imun<sup>[32]</sup>. Sistem saraf otonom, axis hipotalamik-pituitari-

adrenal (HPA), dan saraf-saraf pada saluran cerna menghubungkan kedua sistem tersebut yang memungkinkan kedua sistem tersebut saling mempengaruhi satu sama lain; sistem saraf mempengaruhi permeabilitas pencernaan, refleks enterik, pensinyalan entero-endokrin dan sel imun dan saluran cerna mempengaruhi mood, kognisi, dan kesehatan mental<sup>[32, 30, 35]</sup>.

Sistem saraf otonom, dengan cabang simpatis dan parasimpatis, mengendalikan sinyal aferen yang berasal dari lumen dan ditransmisikan melalui saraf enterik dan sinyal eferen dari sistem saraf pusat (SSP) ke dinding intestinal<sup>[30]</sup>. Modulasi neurologis dari saraf sensorik secara langsung memproduksi molekul seperti GABA, serotonin, melatonin, histamin, dan asetilkolin<sup>[32]</sup>.

Axis HPA selama ini dianggap sebagai pusat koordinasi respon adaptif terhadap segala macam stresor<sup>[30, 35]</sup>. Saat merespon terhadap stres, akan terjadi kaskade seperti berikut: Hipotalamus mensekresi *corticotropin-releasing factor* (CRF) yang menstimulasi pelepasan hormon adenokortikotropik (ACTH) dari pituitari yang selanjutnya mengakibatkan pelepasan hormon kortisol dari kelenjar adrenal yang selanjutnya akan mempengaruhi aktivitas pada saluran cerna<sup>[30]</sup>.

Penelitian klinis dan bukti eksperimental telah mendukung bahwa mikrobiota memiliki dampak yang penting pada GBA dengan interaksi yang tidak hanya dengan sel intestinal serta sel saraf enterik namun juga secara langsung dengan sistem saraf pusat melalui jalur neuroendokrin dan metabolik<sup>[30, 31]</sup>. Hubungan ini melibatkan sel-sel enteroendokrin sepanjang usus yang mengandung berbagai kombinasi molekul pensinyalan yang akan dilepaskan ke dalam sirkulasi sistemik<sup>[35]</sup>. Molekul pensinyalan yang memediasi hubungan antara sel enteroendokrin dan mikroba adalah asam lemak rantai pendek (SCFA)<sup>[32, 30]</sup>. Molekul ini diproduksi oleh mikrobiota yang memfermentasi polisakarida yang tidak bisa dicerna oleh sistem pencernaan manusia dan menjadi bagian penting dalam asupan energi manusia serta menstimulasi aliran darah kolon,

penyerapan cairan dan elektrolit serta proliferasi mukosa [32, 30, 31]. Asupan serat merupakan regulator utama dari konsentrasi SCFA; semakin rendah konsumsi serat, maka akan semakin sedikit SCFA yang diproduksi oleh mikrobiota usus, dan sebaliknya [35]. SCFA akan menstimulasi sel enteroendokrin subtipe L yang berada pada ileum distal untuk mensekresi peptida YY dan GLP-1 kedalam sirkulasi sistemik [30, 35]. GLP-1 selanjutnya akan meningkatkan aktivitas neuron serotonin pada tingkan raphe dorsalis [36]. Selain itu, peningkatan serotonin juga bisa melalui mekanisme langsung SCFA terhadap sel Enterochromaffin-Like (ECC) [32].

Beberapa penelitian pada beberapa dekade terakhir menunjukkan hasil yang konsisten mengenai hubungan antara inflamasi dengan depresi. Pada keadaan normal, sel imun berada di tempat yang terpisah dengan bakteri gram negatif. Namun, saat terjadi inflamasi, maka permeabilitas usus tentu akan berubah sehingga integritas batasan tersebut akan terganggu yang memungkinkan beberapa jenis bakteri gram negatif masuk sehingga mengaktifasi proses inflamasi [31]. Depresi serta gangguan psikiatri lainnya ditemukan memiliki korelasi dengan peningkatan ekspresi sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-1B, IL-6, TNF-A, Interferon gamma, dan C-reactive protein [32, 31]. SCFA mampu berperan dalam menurunkan ekspresi sitokin-sitokin tersebut [30].

#### 4.2 Kombucha

Kombucha adalah minuman hasil fermentasi teh, utamanya teh hitam (ada juga varietas lain yang bisa digunakan sebagai bahan dasar pembuatannya, seperti teh hijau dan oolong), gula yang digunakan sebagai substrat untuk proses fermentasi dan starter kombucha atau yang disebut juga kultur simbiosis antara bakteri dan ragi (SCOBY). Saat ini, sudah banyak variasi kombucha lainnya yang menggunakan cairan infusi dengan mint, *lemon balm* atau melati. Karena melalui proses fermentasi, rasa kombucha menjadi sedikit asam dan beralkohol. Asam asetat dan asam organik lainnya yang dihasilkan sebagai hasil metabolisme SCOBY memiliki sifat

antibakteri sehingga mencegah kontaminasi minuman oleh bakteri patogen [34].

Kombucha merupakan teh jamur yang berasal dari Asia timur dan tersebar ke Jerman melali Rusia. Sumber lain menyebutkan kombucha berasal dari timur laut china (secara historis disebut Manchuria) sekitar tahun 220 SM [37]. Adapun Proses pembuatan kombucha adalah:

1. Mempersiapkan alat dan bahan
2. Didihkan 1 liter air kemudian masukkan 150 gram gula pasir aduk hingga gula terlarut
3. Kemudian masukkan 50 gram daun teh lalu diaduk
4. Panaskan selama kurang lebih 10 menit, kemudian angkat
5. Diamkan larutan hingga dingin
6. Kemudian saring untuk memisahkan ampas teh dengan air teh
7. Selanjutnya masukkan air the kedalam toples kaca
8. Kemudian tambahkan starter kombucha 10% (padatan starter 5% dan cairan starter 5%)
9. Lalu tutup toples dan diamkan untuk memulai proses fermentasi
10. Toples diletakkan pada tempat dengan suhu ruang selama 12 hari
11. Setelah 12 hari, pisahkan the kombucha dengan starter kombucha
12. Jadilah teh kombucha yang siap dikonsumsi [38].

Kandungan kombucha secara mikrobiologis, terdiri atas bakteri *Acetobacter xylinum*, *Acetobacter xylinoides*, *Bacterium gluconicum*, *Acetobacter aceti*, *Acetobacter pasteurianus*, *Gluconobacter oxydans*, *Lactobacillus sp.*, *Lactococcus sp.*, *Leuconostoc sp.*, *Bifidobacterium sp.*, *Thermus sp.*, *Allobaculum sp.*, *Ruminococcaceae Incerate Sedis*, *Propionibacterium sp.*, *Enterococcus sp* dan ragi berupa *Saccharomyces cerevisiae*, *Zygosaccharomyces bailii*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Saccharomyces ludwigii*, *Zygosaccharomyces rouxii*, *Torulaspora delbrueckii*, *Brettanomyces bruxellensis*, *Brettanomyces lambicus*, *Brettanomyces custerii*, *Candida sp.*, *Pichia*

*membranaefaciens*, *Kloeckera apiculata* and *Torulopsis sp* [39, 40]. Pada minuman kombucha terdapat berbagai senyawa lain, diantaranya asam organik, seperti asam asetat, asam glukonat, asam glukuronat (GlcUA), asam sitrat, L-laktat, malat, tartarat, malonik, oksalat, suksinat, piruvat, dan usnik; gula (sukrosa, glukosa, dan fruktosa); vitamin yang larut dalam air (B1, B2, B6, B12, C); asam amino, amina biogenik, purin, pigmen, lipid, protein, enzim hidrolitik, etanol, bakteri asam asetat dan bakteri asam laktat, karbondioksida, polifenol, mineral (mangan, besi, nikel, tembaga, seng, plumb, kobalt, kromium, dan kadmium), anion (fluorida, klorida, bromida, iodida, nitrat, fosfat, dan sulfat), *D-saccharic acid-1,4-lactone* (DSL), dan produk metabolik dari ragi dan bakteri. Komposisi komponen tersebut bervariasi, tergantung pada beberapa hal, seperti mikroorganisme pada SCOBY yang digunakan, waktu dan suhu fermentasi, kandungan sukrosa dan jenis teh yang digunakan [39].

#### 4.3 Peranan Kombucha dalam GBA

Kombucha adalah salah satu makanan yang mengandung probiotik. Kombucha mengandung 50 jenis probiotik yang berbeda, enzim, asam amino dan vitamin [41]. Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang jika dikonsumsi dalam jumlah yang memadai, mampu memberikan manfaat untuk kesehatan. Kandungan bakteri yang paling sering terdapat di dalam campuran probiotik berasal dari *Lactobacillus* atau *Bifidobacterium* atau campuran keduanya. Selain itu, terdapat beberapa jenis ragi yang umum ditemukan dalam campuran ini, seperti *Saccharomyces boulardii* dan *S. cerevisiae*. Mikroba probiotik menyeimbangkan mikrobiota usus, meningkatkan kekebalan tubuh, meningkatkan fungsi pencernaan, melawan pertumbuhan berlebih bakteri berbahaya, dan membantu pencapaian kesehatan mental dan stabilitas suasana hati (psikobiotik) serta melawan kondisi psikologis, seperti kecemasan dan depresi [33, 34]. Psikobiotik adalah intervensi eksogen yang mempengaruhi kesehatan mental melalui modulasi pada mikrobiota usus. Selain diet, pemberian prebiotik dan probiotik juga

mempengaruhi mikrobiota saluran cerna [42, 33].

Mikrobiota dalam usus memediasi mekanisme terbentuknya mood dan proses neurologis. Pada beberapa penelitian didapatkan mikrobiota dapat memodulasi sistem imun, tetapi pada beberapa penelitian lain tidak menunjukkan perubahan atau hanya terjadi sebagian perubahan terhadap efek inflamasi. Selain itu mikrobiota dalam usus juga berpengaruh pada aktivasi HPA axis dan perubahan pada mekanisme triptofan/kynurenin [45]. Dalam sistem pencernaan, mikrobiota usus berpengaruh terhadap SCFAs, motilitas usus, dan permeabilitas dari usus. Selain itu berpengaruh juga pada nervus vagus, tetapi tidak selalu. Hal ini menjadi beberapa mekanisme paralel dan mekanisme mikrobiota usus spesifik bahkan untuk level spesies [45]. Metabolit mikroba mungkin berperan, bersama dengan bakteri dapat menghasilkan substansi neuromodulator yang sama seperti  $\gamma$  - aminobutyric acid (GABA), acetylcholine, dopamine, serotonin, dan norepinephrine. GABA, acetylcholine, dan noradrenaline juga sebagai immunomodulator. SCFAs, terutama butyrate, berkontribusi dalam penurunan inflamasi pada usus dan meningkatkan integritas epitel usus. Mereka menstimulasi sekresi serotonin dari sel enterochromafin di usus, yang berpengaruh terhadap motilitas usus, aktivasi nervus vagus dan masuk ke sirkulasi. Bakteri usus juga merupakan sumber vitamin yang signifikan termasuk vitamin K-2 (menaquinone) and the B-vitamins niacin (B-3), biotin (B-7), folate (B-9), and pyroxidine (B-6). Biotin dan niacin adalah immunomodulator dan defisiensinya berkontribusi pada inflamasi usus dan sistemik. Pada situasi depresi serum folat lebih rendah, hal ini terkait dengan tingkat keparahan depresi dan respon terhadap pengobatan antidepresan. Pyroxidine adalah kofaktor penting dalam banyak enzim di jalur kynurenine, yang berubah saat mengalami depresi [45]. Probiotik memiliki efek terhadap produksi dan pengiriman neuromodulator seperti gamma-aminobakteria GABA dan serotonin. Hal ini menunjukkan kontribusi dalam pencegahan penyakit kecemasan dan gangguan mood [46].

Banyak penelitian mengklaim bahwa kombucha tidak hanya bersifat probiotik tetapi juga bertindak sebagai simbiosis, kombinasi prebiotik dan probiotik. Prebiotik secara selektif membantu pertumbuhan dan aktivitas mikroba menguntungkan yang ada pada usus manusia. Bakteri dan ragi yang ada dalam minuman ini bertindak sebagai probiotik dan mikroselulosa yang membantu dalam pertumbuhan mikroba bermanfaat yang ada di usus. Berdasarkan penelitian, kombucha dapat membantu memperbaiki kondisi mikrobiota usus pada orang-orang dengan paparan lingkungan tidak sehat. Paparan lingkungan tidak sehat secara kontiniu dapat menyebabkan perubahan mikroba normal di usus, ketidaknyamanan psikoemosional dan perubahan drastis dalam diet yang mungkin mengarah hilangnya mikroba pelindung usus dan timbulnya infeksi sekunder berbahaya oleh mikroba oportunistik<sup>[34]</sup>.

Sebuah penelitian menemukan bahwa siswa yang mengonsumsi *Lactobacillus spp.* memiliki kortisol plasma yang lebih rendah, yang dapat diartikan sebagai ukuran yang menunjukkan penurunan kecemasan selama situasi stres. Dalam penelitian lain, partisipan mengonsumsi produk susu fermentasi yang mengandung *Lactobacillus casei*. Peserta dengan skor suasana hati dasar lebih rendah (menunjukkan keadaan antidepresif) menilai dirinya sendiri bahagia dibandingkan depresi dibandingkan plasebo dengan mengonsumsi probiotik. Studi lain menunjukkan pada partisipan sehat yang mengonsumsi *Lactobacillus helveticus* dan *Bifidobacterium longum* menurunkan pelaporan suasana hati negatif dan penurunan kortisol urin. Efek serupa juga diamati pada peserta sehat yang mengonsumsi campuran *Bifidobacterium bifidum* dan *Bifidobacterium lactis*, dan *Lactobacillus acidophilus*, *Brevibacillus brevis*, *Brevibacterium casei*, *Bifidobacterium salivarius*, dan *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium longum*. Dalam studi terbaru yang menyelidiki pasien dengan depresi dan kecemasan, pemberian campuran probiotik *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, dan *Bifidobacterium bifidum* menyebabkan

penurunan yang signifikan pada skor depresi. Studi lainnya dengan partisipan pasien IBS yang mengalami kecemasan dan depresi menunjukkan pengobatan probiotik *Bifidobacterium longum* mengurangi depresi tetapi bukan skor kecemasan dan meningkatkan kualitas hidup pada pasien dengan IBS. Hal tersebut menunjukkan bahwa probiotik ini dapat mengurangi reaktivitas limbik<sup>[33]</sup>.

Belum ada penelitian mengenai dosis mengonsumsi kombucha setiap harinya agar dapat menimbulkan efek optimal. Namun disarankan untuk meminum kombucha di pagi hari dengan kondisi perut kosong dan setelah meminum segelas air<sup>[41]</sup>. Dalam investigasi *Food and Drug Administration* (FDA), kadar alkohol sampel berkisar antara 0,7% hingga 1,3% dan tidak ada metanol yang terdeteksi. Karena kombucha mengandung sedikit alkohol, maka dikontraindikasikan pada wanita hamil dan orang dengan penyakit ginjal, paru, atau hati yang signifikan. Terlepas dari hal tersebut, kombucha tidak dianggap berbahaya jika sekitar 4 ons per hari dikonsumsi oleh orang sehat<sup>[47]</sup>.

## 5. KESIMPULAN

Berdasarkan tinjauan literatur yang telah dilakukan terdapat beberapa manfaat dari kombucha yaitu meningkatkan kekebalan tubuh, meningkatkan fungsi pencernaan, melawan pertumbuhan berlebih bakteri berbahaya. Melalui mikrob probiotik yang terkandung didalamnya, kombucha dapat menyeimbangkan mikrobiota usus yang dapat mempengaruhi HPA Axis. Probiotik di dalam kombucha dapat membantu dalam mencapai kesehatan mental dan stabilitas suasana hati (psikoprobiotik) serta melawan kondisi psikologis seperti melawan kecemasan dan depresi melalui mekanisme menghasilkan neuromodulator seperti  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), acetylcholine, dopamine, serotonin, dan norepinephrine, menstimulasi sekresi serotonin dari sel enterochromafin di usus dan menghasilkan vitamin yang signifikan seperti vitamin K-2 (menaquinone) and the B-vitamins niacin (B-3), biotin (B-7), folate (B-9), and pyroxidine (B-6). Belum terdapat penelitian lebih lanjut mengenai dosis



yang tepat untuk konsumsi setiap harinya agar menimbulkan efek yang optimal.

## 6. SARAN

Diharapkan melalui tinjauan literatur ini dapat menjadi acuan untuk penelitian-penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan kombucha sebagai upaya pencegahan terjadinya depresi. Penulis mengharapkan kedepannya dapat dilakukan lebih banyak lagi penelitian terkait potensi yang dimiliki oleh Kombucha sebagai probiotik dan kaitannya dengan depresi. Penelitian acak terkendali (Randomized Clinical Trial) diharapkan dapat mengevaluasi efektivitas Kombucha terhadap patogenesis dari depresi sangat mungkin untuk dilakukan dengan kuantitas sampel yang lebih banyak lagi kedepannya. Berdasarkan manfaat yang dimiliki kombucha, dapat dicanangkan program pelatihan budidaya kombucha di rumah untuk ibu-ibu PKK ataupun kelompok karang taruna remaja. Diharapkan melalui program tersebut dapat mengenalkan kombucha kepada masyarakat sehingga meningkatkan minat masyarakat untuk mengkonsumsi kombucha.

## DAFTAR PUSTAKA

Daftar pustaka dituliskan sesuai dengan panduan yang dibuat oleh JIMKI

1. World Health Organization, 2020. [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>. [Accessed 22 September 2020].
2. Satuan Tugas Penangan COVID-19, 2020. [Online]. Available: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>. [Accessed 22 September 2020].
3. Worldmeter, 2020. [Online]. Available: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. [Accessed 22 September 2020].
4. World Health Organization, 2020. [Online]. Available: [https://www.who.int/docs/default-source/searo/indonesia/covid19/catan-tentang-aspek-kesehatan-jiwa-dan-psikososial-wabah-covid-19-feb-2020-indonesian.pdf?sfvrsn=ebae5645\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/searo/indonesia/covid19/catan-tentang-aspek-kesehatan-jiwa-dan-psikososial-wabah-covid-19-feb-2020-indonesian.pdf?sfvrsn=ebae5645_2). [Accessed 22 September 2020].
5. Kementrian Luar Negeri, 2020. [Online]. Available: <https://kemlu.go.id/brussels/id/news/6349/kebijakan-pemerintah-republik-indonesia-terkait-wabah-covid-19>. [Accessed 22 September 2020].
6. U. Hasanah, Ludiana, Immawati and L. PH, "Gambaran Psikologis Mahasiswa dalam Proses Pembelajaran Selama Pandemi COVID-19," *Jurnal Keperawatan Jiwa*, vol. 8, no. 3, Agustus 2020.
7. U. Hasanah, N. L. Fitri, Supardi and L. PH, "Depresi Mahasiswa Selama Masa Pandemi COVID-19," *Jurnal Keperawatan Jiwa*, vol. 8, no. 4, Agustus 2020.
8. D. Vibriyanti, "KESEHATAN MENTAL MASYARAKAT:," *Jurnal Kependudukan Indonesia*, Vols. 69-75, Juli 2020.
9. R. K. W. L. E. S. L. W. S. W. N. G. G. J. R. Samantha K Brooks, "The psychological impact of quarantine and how to reduce," *Rapid Review*, vol. 395, February 2020.
10. ANU College of Health and Medicine, 2020. [Online]. Available: <https://rsph.anu.edu.au/news-events/events/impact-information-and-misinformation-mental-health-and-wellbeing-during-covid-19>. [Accessed 22 September 2020].
11. S. Tasnim, H. Mazumder and M. M. Hossain, "Impact of rumors or misinformation on coronavirus disease (COVID-19) in social media," *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, April 2020.
12. Kementrian Keuangan RI, 2020. [Online]. Available: [https://www.kemenkeu.go.id/media/14954/sp-27-pemerintah-waspada-dampak-pandemi-covid-19-terhadap-ekonomi-indonesia\\_v5a.pdf](https://www.kemenkeu.go.id/media/14954/sp-27-pemerintah-waspada-dampak-pandemi-covid-19-terhadap-ekonomi-indonesia_v5a.pdf). [Accessed 22 September 2020].
13. I. N. Juaningsih, "Analisis Kebijakan PHK Bagi Para Pekerja Pada Masa Pandemi Covid-19 di Indonesia," *Adalah : Buletin Hukum dan Keadilan*, vol. 4, no. 1, 2020
14. N. N. M. Syeikha Nabilla Setiawan, "Dampak COVID-19 terhadap

- Tenaga Kerja di Indonesia," ResearchGate, April 2020.
15. N. Salari, A. H. Far, R. Jalali, A. V. Raygani, S. Rasoulpoor, M. Mohammadi, S. Rasoulpoor and B. K. Paveh, "Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis," *Global Health*, vol. 16, p. 57, 2020.
  16. K. A. McLaughlin, "The Public Health Impact of Major Depression: A Call for Interdisciplinary Prevention Efforts," *Prevention Science*, vol. 12, pp. 361-371, 2011.
  17. S. P. Chand and H. Arif., "Depression," 26 July 2021. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430847/>. [Accessed 13 October 2021]
  18. Kementerian Kesehatan, "Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas)," Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, Jakarta, 2013.
  19. I. Ridlo and R. Zein, "Arah Kebijakan Kesehatan Mental : Tren Global dan Nasional serta Tantangan Aktual," *Penelitian Kesehatan*, April 2018.
  20. Kementerian Kesehatan, "Riset Kesehatan Dasar," Kementerian Kesehatan, Jakarta, 2018.
  21. K. Peltzer and S. Pengpid, "High prevalence of depressive symptoms in a national sample of adults in Indonesia: Childhood adversity, sociodemographic factors and health risk behaviour," *Asian Journal of Psychiatry*, vol. 33, pp. 52-59, March 2018.
  22. Kementerian Kesehatan RI, "InfoDATIN," Situasi dan Pencegahan Bunuh Diri, 2019.
  23. N. Aulia, Yulastri and H. Sasmita, "Analisis Hubungan Faktor Risiko Bunuh Diri dengan Ide Bunuh Diri Pada Remaja," *Jurnal Keperawatan*, vol. 11, no. 4, pp. 303-310, December 2019
  24. C. Henderson, S. Evans-Lacko and G. Thornicroft, "Mental Illness Stigma, Help Seeking, and Public Health Programs," *AM J Public Health*, pp. 777-780, 2013.
  25. J. Appleton, "The Gut-Brain Axis: Influence of Microbiota on Mood and Mental Health," *Integr Med (Encinitas)*, vol. 17, no. 4, pp. 28-32, 2018.
  26. M. Z. E. M. a. K. M. Sanjay Noonan, "Food & mood: a review of supplementary prebiotic and probiotic interventions in the treatment of anxiety and depression in adults," 06 July 2020. [Online]. Available: <https://nutrition.bmj.com/content/early/2020/11/05/bmjnph-2019-000053>. [Accessed 13 October 2021].
  27. P. T. a. M. Herbet, "Role of the Intestinal Microbiome, Intestinal Barrier and Psychobiotics in Depression," *Nutrients*, vol. 13, no. 3, p. 927, 2021.
  28. J. Gruenewald, H.-J. Graubaum and a. A. Harde, "Effect of a probiotic multivitamin compound on stress and exhaustion," *Adv Ther*, vol. 19, no. 3, pp. 141-150, 2020.
  29. C. J. K. W. a. R. Milev, "The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review," *Ann Gen Psychiatry*, vol. 16, no. 14, pp. 1-10, 2017.
  30. Republik Indonesia. 2014. Undang-Undang No. 18 Tahun 2014 tentang Kesehatan Jiwa Secara Umum. Lembaran Negara RI Tahun 2014. Sekretariat Negara. Jakarta
  31. CDC, "Coping with Stress," Center for Disease Control and Prevention, 22 January 2021. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/managing-stress-anxiety.html>. [Accessed 8 May 2021].
  32. M. Carabotti, A. Scirocco, M. A. Maselli and C. Severi, "The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems," *Annals of Gastroenterology*, vol. 28, no. 2, pp. 203-209, 2015.
  33. Y. K. Kim and C. Shin, "The Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Pathophysiological Mechanisms and Novel Treatments," *Current Neuropharmacology*, vol. 16, no. 5, pp. 559-573, 2018.

34. J. Appleton, "The Gut-Brain Axis: Influence of Microbiota on Mood and Mental Health," *Integrative Medicine : a Clinician's Journal*, vol. 17, no. 4, pp. 28-32, 2018.
35. G. Lach, H. Schellekens, T. Dinan and J. Cryan, "Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides," *Neurotherapeutics*, pp. 36-59, 2018.
36. M. Watawana, N. Jayawardena, C. Gunawardhana and V. Waisundara, "Health, Wellness, and Safety Aspects of the Consumption of Kombucha," *Journal of Chemistry*, 2015.
37. C. R. Martin, V. Osadchiy, A. Kalani and E. A. Mayer, "The Brain-Gut-Microbiome Axis," *Cellular and Molecular Gastroenterohepatology*, vol. 6, no. 2, pp. 133-148, 2018.
38. R. H. Anderberg, J. E. Richard, K. Eerola, Banke elin, E. Banke and C. Hansson, "Glucagon-Like Peptide 1 and Its Analog Act in the Dorsal Raphe and Modulate Central Serotonin to Reduce Appetite and Body Weight," *Diabetes Journal*, vol. 66, no. 4, pp. 1062-1073, 2019.
39. C. Troitino, 2017. [Online]. Available: <https://www.forbes.com/sites/christinatroitino/2017/02/01/kombucha-101-demystifying-the-past-present-and-future-of-the-fermented-tea-drink/#1623a1174ae2>. [Accessed 25 September 2020].
40. K. I. Purnami, A. A. Jambe and N. W. Wisaniyasa, "PENGARUH JENIS TEH TERHADAP KARAKTERISTIK TEH KOMBUCHA," *Jurnal ITEPA*, vol. 7, no. 2, 2018.
41. J. Leal, L. Suarez, R. Jayabalan, J. Oros and A. Escalante-Aburto, "A review on health benefits of kombucha nutritional compounds and metabolites," *CyTA - Journal of Food*, pp. 390-399, 2018.
42. R. Jayabalan, R. Malbasa, E. Loncar, J. Vutas and M. Sathishkumar, "A Review on Kombucha Tea—Microbiology, Composition, Fermentation, Beneficial Effects, Toxicity, and Tea Fungus," *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, vol. 13, no. 4, 2014.
43. F. Ash, "A Review About Probiotic Foods: Kefir, Kimchi and Kombucha," *Journal of Food Processing & Technology*, 2016.
44. N. Hyland and C. Stanton, *The Gut-Brain Axis Dietary, Probiotic, and Prebiotic Interventions on the Microbiota*, London, 2016.
45. T. L. Bear, J. E. Dalziel, J. Coad, N. C. Roy, C. A. Butts and P. K. Gopal, "The Role of the Gut Microbiota in Dietary Interventions for Depression and Anxiety," *ASN review*, 2020.
46. N. H. a. C. Stanton, *The Gut Brain Axis " Dietary, Probiotic, and Prebiotic interventions on the Microbiota*, Cork, Ireland: Elsevier, 2016.
47. J. Kapp and W. Sumner, "Kombucha: a systematic review of the empirical evidence of human health benefit," *Annals of Epidemiology*, pp. 66-70, 2018.
48. D. M. a. M. Gullo, "Acetic Acid Bacteria: Physiology and Carbon Sources Oxidation," *Indian J Microbiol*, October 2013.



## POTENSI SIRNA TERENKAPSULASI NANOPARTIKEL SEBAGAI AGEN *SILENCING* SFLT-1 DAN NRF-2: INOVASI TERAPI EFEKTIF TERHADAP PREEKLAMBSIA

Raimond Loa,<sup>1</sup>Sanjaya Winarta,<sup>2</sup> Renaldo Thosal,<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

### ABSTRAK

#### Korespondensi:

Sanjaya Winarta

#### Email Korespondensi:

Sanjayawinarta2002@gmail.com

#### Riwayat Artikel

Diterima: 06 – 08 – 2021

Selesai revisi: 16 – 02 – 2022

#### DOI :

10.53366/jimki.v9i3.433

**Pendahuluan:** Preeklamsia adalah salah satu penyebab terbanyak kematian ibu. Preeklamsia biasanya dialami oleh ibu hamil dengan kehamilan yang berusia lebih dari 20 minggu, dimana terjadi peningkatan tekanan darah, proteinuria, dan komplikasi lainnya. Terapi definitif preeklamsia yang ada saat ini hanyalah terminasi kehamilan yang bisa memberikan banyak dampak negatif terhadap janin, seperti kelahiran *preterm*. Saat ini, beberapa penelitian menunjukkan bahwa molekul *small interfering RNA* (siRNA) mempunyai potensi untuk menjadi agen terapi yang lebih efektif terhadap preeklamsia. Oleh karena itu, telaah literatur ini bertujuan untuk menganalisis potensi siRNA sebagai inovasi pengobatan preeklamsia.

**Metode:** Telaah literatur ini dilakukan pada artikel tahun 2011 hingga 2021 dari beberapa *database* medis berupa NCBI pubmed, Elsevier, dan Google Scholar, dengan pencarian kata kunci “Nanopartikel”, “Nrf2”, “Preeklamsia”, “sFlt1”, dan “siRNA”.

**Hasil:** Didapatkan 6 jurnal utama yang berkorelasi dengan pembuatan telaah literatur ini dan diperoleh informasi bahwa molekul siRNA dapat melakukan *silencing* terhadap komponen *Soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) dan *Nuclear factor erythroid 2-like 2* (Nrf-2) yang berperan dalam patofisiologi terjadinya preeklamsia. Selain itu, stabilisasi penggunaan formulasi ini dapat ditingkatkan dengan mengenkapsulasi siRNA di dalam nanopartikel.

**Simpulan:** Formulasi siRNA terhadap sFlt-1 dan Nrf-2 dapat menjadi formulasi baru terapi preeklamsia yang lebih efektif.

**Kata Kunci:** Nanopartikel, Nrf2, Preeklamsia, sFlt1, dan siRNA

# THE POTENTIAL OF SIRNA ENCAPSULATED BY NANOPARTICLE AS SILENCING AGENT FOR SFLT-1 AND NRF-2: EFFECTIVE THERAPY INOVATION AGAINST PREECLAMPSIA

## ABSTRACT

**Background:** Preeclampsia is one of the biggest cause of maternal death. Preeclampsia is usually experienced by pregnant mother with a pregnancy period more than 20 weeks, where there are an elevated blood pressure, proteinuria, and many complications. Nowadays, the only definitive preeclampsia treatment is termination of pregnancy which could cause many bad things to infant, likes preterm birth. Some research show that small interfering RNA (siRNA) molecule has a potential to become a treatment agent for preeclampsia. Therefore, this literature review intends to analyze the potential of siRNA as an innovation of preeclampsia treatment.

**Method:** This literature review was carried out on 2011 until 2021 articles from several databases such as NCBI pubmed, Elsevier, and Google Scholar with the keywords use are "Nanoparticle", "Nrf2", "Preeclampsia", "sFlt1", and "siRNA".

**Result:** 6 major journals that correlate with the aim of this literature review were yielded. siRNA can silence Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and Nuclear factor erythroid 2-like 2 (Nrf-2) molecule, that contribute to the pathophysiology of preeclampsia. Stabilization of this formulation can be increased by encapsulating the siRNA in nanoparticle.

**Conclusion:** The formulation of siRNA against sFlt-1 and Nrf-2 can be a novel formulation to treat preeclampsia effectively.

**Keywords:** Nanoparticle, Nrf2, Preeclampsia, sFlt1, and siRNA

## 1. PENDAHULUAN

Menurut defenisi *World Health Organization* (WHO), kematian ibu adalah kematian yang terjadi pada waktu kehamilan atau 42 jam pasca terminasi kehamilan, tanpa memperhitungkan durasi ataupun tempat kehamilan, yang disebabkan atau diperparah oleh kehamilan ataupun pengelolaan kehamilan tersebut. Data dari WHO menunjukkan terdapat sekitar 295.000 angka kematian ibu (AKI) di dunia selama kehamilan dan persalinan pada tahun 2017.<sup>[1]</sup> Sementara itu, Indonesia sendiri merupakan salah satu negara berkembang dengan Angka Kematian Ibu (AKI) tertinggi ke-3 di Asia Tenggara, dimana data statistik dari Bank Dunia menunjukkan bahwa AKI di Indonesia berjumlah 177 per 100.000 kelahiran hidup pada tahun 2017.<sup>[2,3]</sup> Salah satu penyebab utama dari tingginya Angka Kematian Ibu adalah preeklamsia (PE)

yaitu sekitar 15%<sup>[4]</sup>.

PE adalah suatu keadaan hipertensi ( $\geq 140/\geq 90$  mmHg) dan proteinuria ( $>300\text{mg}/24\text{jam}$ ) yang terjadi pada usia kehamilan lebih dari 20 minggu pada wanita yang sebelumnya hanya mengalami normotensi.<sup>[5]</sup> PE dapat menyebabkan terjadinya komplikasi berupa sakit kepala, gangguan visual (kebutaan), nyeri epigastrium, mual dan muntah, insufisiensi hati dan ginjal serta edema pulmonum. Selain itu, preeklamsia juga dapat berkembang menjadi eklamsia, yakni kejadian akut dari preeklamsia yang disertai dengan kejang menyeluruh dan koma yang kemudian dapat menyebabkan kematian.<sup>[6]</sup>

Terminasi kehamilan masih menjadi satu-satunya terapi definitif dari PE hingga saat ini, tetapi terdapat beberapa masalah yang dapat timbul dari terminasi kehamilan bagi neonatus yang dilahirkan, seperti kelahiran prematur yang

dapat mengakibatkan hambatan pertumbuhan intrauterin, gangguan pernapasan, dan pendarahan intraventrikular. Selain itu, anak-anak yang dilahirkan dari ibu yang menderita PE menjadi lebih rentan terhadap masalah perkembangan saraf, perilaku dan kardiovaskular seiring dengan bertambahnya usia.<sup>[7]</sup>

Penelitian terkait terapi terbaru preeklamsia dilakukan oleh Li *et al.* pada tahun 2020 dengan mengembangkan metode terapi molekular pada tikus hamil. Metode terapi tersebut adalah penggunaan *short interfering RNA* (siRNA), sebuah potongan kecil untai ganda RNA yang berperan dalam menghambat translasi protein dengan mengikat dan mendegradasi *messenger RNA* (mRNA), terenkapsulasi nanopartikel dengan metode *silencing* terhadap serum protein *Soluble fms-like tyrosine kinase* (sFlt-1) dan faktor transkripsi *nuclear factor erythroid 2-like 2* (Nrf-2) pada plasenta. Dua protein ini dipilih sebagai target terapi preeklamsia karena mempunyai peranan penting dalam patofisiologi terjadinya preeklamsia. Nanopartikel yang mengenkapsulasi siRNA terhadap Nrf-2 dan sFlt-1 akan dimodifikasi dengan penambahan ligan *chondroitin sulfate A* (CSA) yang akan menjadi navigator dalam mengarahkan nanopartikel tersebut bergerak menuju membran plasenta trofoblast secara akurat. Penelitian ini menunjukkan perbaikan keadaan PE yang baik dari tikus dan janin yang dikandung tersebut, serta tidak menunjukkan adanya efek toksisitas pada janin.<sup>[8,9]</sup> Hal ini memberikan informasi bahwa formulasi baru ini mempunyai potensi yang menjanjikan untuk menjadi inovasi terapi PE. Oleh karena itu, kami membuat tinjauan literatur ini untuk mengkaji potensi dari formulasi ini sebagai agen terapi preeklamsia.

## 2. METODE

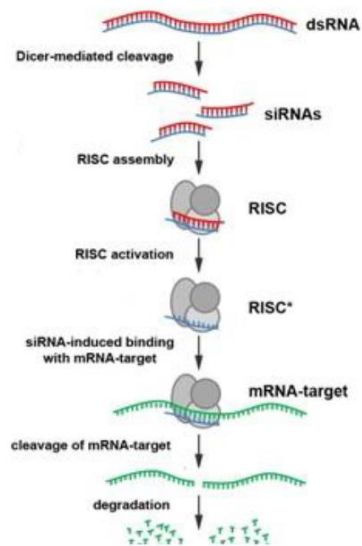
Literature review ini disusun dengan metode studi pustaka dengan mengumpulkan berbagai referensi yang valid mengenai potensi siRNA sebagai

inovasi terapi preeklamsia (PE). Kata kunci pencarian yang digunakan dalam penyusunan literature review ini antara lain: Nanopartikel, Nrf2, Preeklamsia, sFlt1, dan siRNA sehingga diperoleh 6 jurnal utama yang menjadi patokan dalam penyusunan karya literature review ini. Adapun jurnal yang digunakan sebagai referensi dari literature review ini berasal dari referensi ilmiah yang valid seperti NCBI pubmed, Elsevier, Google Scholar, dan Clinical Key. Referensi tersebut dipublikasikan pada tahun 2011-2021. Informasi yang dikumpulkan dianalisis secara sistematis dengan metode pendekatan terhadap masalah yang terkait dengan topik studi. Metode *referencing* yang digunakan dalam *literature review* ini adalah metode Vancouver.

## 3. PEMBAHASAN

### 3.1 *Small interfering RNA* (siRNA)

*Small interfering RNA* (siRNA) adalah sebuah molekul RNA non-coding dari *double stranded RNA* (dsRNA) rantai ganda. Saat ini, siRNA digunakan sebagai agen terapi yang berperan dalam melakukan *silencing* terhadap gen penyakit tertentu.<sup>[10]</sup> siRNA berasal dari dsRNA rantai panjang yang kemudian dipecah oleh enzim endo-ribonuklease yang disebut *dicer*. *Dicer* akan memotong dsRNA rantai panjang menjadi siRNA. Kemudian, siRNA akan memasuki sel dan bergabung dengan protein lain untuk membentuk *RNA-Induced Silencing Complex* (RISC). Setelah menjadi bagian dari RISC, siRNA akan dilepaskan membentuk siRNA rantai tunggal. SiRNA rantai tunggal yang dilepaskan akan mencari *messenger RNA* (mRNA) target dan menginduksi pembelahan dari mRNA tersebut. mRNA yang diinduksi oleh siRNA akan menjadi berbeda dan dianggap asing oleh sel. Hal tersebut menyebabkan terjadinya degradasi mRNA sehingga tidak terjadi translasi dan tidak terbentuk asam amino. Akhirnya, akan terjadi *silencing* terhadap gen yang mengkode asam amino tersebut. Mekanisme kerja dari siRNA ini dapat dilihat pada gambar 1.<sup>[11-13]</sup>



**Gambar 1.** Mekanisme kerja siRNA.<sup>[12]</sup>

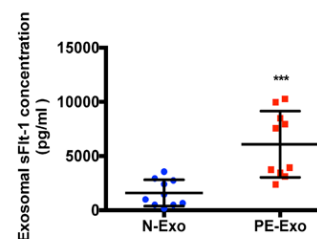
siRNA mempunyai kelemahan dalam pengantarannya menuju sel target. siRNA juga mempunyai bioavailabilitas dan imunogenisitas yang buruk sehingga kurang memberikan efek pada target ketika diberikan secara langsung. Oleh karena itu, diperlukan modifikasi pada penggunaan siRNA dengan mengenkapsulasi molekul tersebut di dalam sebuah nanopartikel<sup>[14]</sup>. Nanopartikel tersebut harus dimodifikasi dengan penambahan ligan *chondroitin sulfate A* (CSA) agar dapat membawa siRNA menuju plasenta secara spesifik dengan menargetkan *chondroitin sulfate A* (CSA) yang ada pada membran plasenta. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Li *et al* pada tahun 2020, didapatkan bahwa efisiensi konjugasi CSA *binding* peptida ke nanopartikel pembawa siRNA bernilai sekitar 53,2%.<sup>[9]</sup>

### 3.2 Peran *Soluble fms-like tyrosine kinase* (sFlt-1) dalam Preeklamsia

*Soluble fms-like tyrosine kinase* (sFlt-1) adalah reseptor dari *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *placental growth factor* (PlGF) yang bersifat solubel di dalam sirkulasi darah ibu. Reseptor ini dihasilkan oleh sel-sel trofoblas pada masa kehamilan dengan tujuan untuk meregulasi invasi dan mempertahankan posisi plasenta pada

dinding uterus. Pada kondisi hipoksia di plasenta, *Jumonji domain-containing protein 6* (JMJD6), sebuah protein pendeteksi kadar oksigen, akan menginduksi pembentukan sFlt-1 secara masif dari sel endotel.<sup>[15]</sup> Peningkatan jumlah sFlt-1 akan mengikat dan menghambat molekul VEGF dan PlGF yang seharusnya bersifat proangiogenik. Hal ini juga kemudian mengakibatkan vasokonstriksi pembuluh darah perifer dan peningkatan aliran darah maternal yang teroksidasi menuju ke janin, sebagai bentuk kompensasi terhadap kondisi hipoksia yang dialami. Hasil akhir dari proses ini adalah terjadinya peningkatan tekanan darah hingga proteinuria pada ibu hamil dan berakhir pada preeklamsia.<sup>[16]</sup>

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Chang *et al* pada tahun 2018, komponen sFlt-1 akan dibawa menuju sel-sel endotel melalui nanopartikel eksosom. Eksosom yang membawa sFlt-1 ini akan mengganggu proliferasi, migrasi, dan formasi dari sel endotel pembuluh darah umbilikalis. Penelitian ini membuktikan bahwa jumlah *exosomal sFlt-1* yang diukur dengan metode *western blotting* pada pasien PE lebih tinggi secara signifikan jika dibandingkan pada orang normal, seperti yang tampak pada grafik 1.<sup>[17]</sup>



**Grafik 1.** Perbandingan jumlah eksosomal sFlt-1 pada kelompok normal dan preeklamsia.<sup>[17]</sup>

### 3.3 Peran *Nuclear factor erythroid 2-like 2* (Nrf-2) dalam Preeklamsia

*Nuclear factor erythroid 2-like 2* (Nrf-2) adalah sebuah aktivator transkripsi potensial yang memainkan peranan penting dalam induksi dari beberapa gen sitoprotektif sebagai respon terhadap stress oksidatif dan elektrofilik. Nrf-2 merupakan bagian dari kelompok faktor

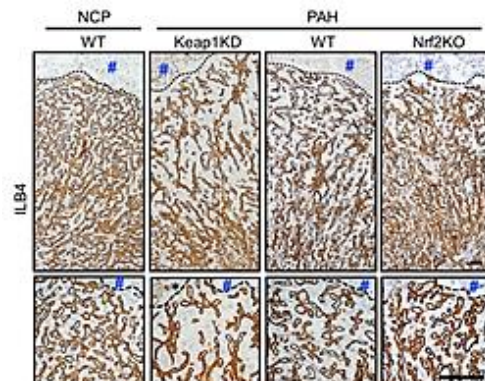
transkripsi *cap and collar* dengan *leucine zipper domain* sebagai dasar yang akan mengikat *Antioxidant Response Element* (ARE), elemen pengatur yang akan mengkode enzim detoksifikasi fase II, seperti *glutathione S transferase* dan protein antioksidan, seperti *heme oxygenase*.<sup>[18,19]</sup>

Nrf-2 akan terikat dengan regulator negatif Keap1 (*Kelch-like ECH-associate protein 1*) dan mengalami degradasi melalui jalur *ubiquitin-proteasomal* yang dimediasi oleh Keap1 dalam kondisi normal. Sementara itu, dalam kondisi stres oksidatif, Keap1 akan kehilangan aktivitas *Nrf2-sequestering*, yang mengakibatkan terjadinya stabilisasi Nrf-2. Nrf-2 yang distabilkan akan berpindah ke dalam nukleus sel. Di dalam nukleus, Nrf-2 akan membentuk heterodimer dengan protein Maf kecil dan mentransaktivasi gen target yang menyandikan enzim detoksifikasi fase II dan protein antioksidan. Nrf-2 memediasi serangkaian respon adaptif terhadap tekanan seluler intrinsik dan ekstrinsik. Beberapa penelitian melaporkan bahwa Nrf-2 memberikan perlindungan seluler terhadap berbagai zat beracun, seperti karsinogen, elektrofil, *reactive oxygen species* (ROS), sinar ultraviolet dan rokok.<sup>[18,20]</sup>

Dalam perkembangan dan proses angiogenesis uterus dan plasenta, jaringan plasenta berada di dalam tekanan oksigen yang rendah. Selama proses pematangan plasenta, antioksidan akan mengalami peningkatan yang berguna untuk menghambat kerusakan yang disebabkan oleh ROS dan lipid peroksidase.<sup>[9]</sup> Akumulasi dari plasenta dan aktivasi dari Nrf-2 memainkan peranan yang penting dalam patofisiologi preeklamsia. Nrf-2 akan secara aktif berada dalam sitotrofoblas plasenta yang mengalami stres oksidatif yang disebabkan oleh produksi ROS yang berlebihan pada proses perkembangannya. Selain di dalam sitotrofoblas, Nrf-2 juga dapat ditemukan pada sinsitiotrofoblast, endothelium dan vili sel stroma.<sup>[20]</sup>

Saat ini, peranan dari Nrf-2 masih menjadi kontroversial. Di satu sisi, Nrf-2 dilaporkan dapat mengaktifasi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) di dalam sirkulasi darah dan melindungi jaringan serta mengurangi risiko komplikasi dari PE. Di sisi lain, inaktivasi Nrf-2 akan menyebabkan proses angiogenesis dari plasenta dan meningkatkan hasil luaran yang lebih baik dari penderita PE dan juga janin yang dikandungnya.<sup>[9]</sup> Dampak baik dari inaktivasi Nrf-2 telah dibuktikan oleh Nezu *et al* pada tahun 2017.<sup>[20]</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Nezu *et al* pada tahun 2017 dengan menggunakan tikus hamil menunjukkan bahwa inaktivasi dari Nrf-2 dapat meningkatkan angiogenesis pada plasenta. Modulasi genetik dari jalur Keap1-Nrf2 akan memengaruhi pertukaran fetomaternal yang terjadi melalui darah janin dan ibu di plasenta. Untuk menganalisis angiogenesis plasenta, digunakan pewarnaan *isolektin B4* (ILB4) yang secara spesifik akan mengikat sel endotel. Pada gambar 2 dapat dilihat bahwa jaringan vaskuler plasenta pada tikus *pregnancy-associated hypertension wild type* (PAH-WT) akan tampak lebih tipis dibandingkan dengan tikus *normal control pregnancy wild type* (NCP-WT). Hal ini sejalan dengan hasil plexus vaskuler plasenta pada tikus yang diaktivasi dengan Nrf-2 (PAH-Keap1KD) akan tampak lebih jarang dan tipis sedangkan tampak padat pada tikus yang tidak diaktivasi oleh Nrf-2 (PAH-Nrf2KO).<sup>[20]</sup>

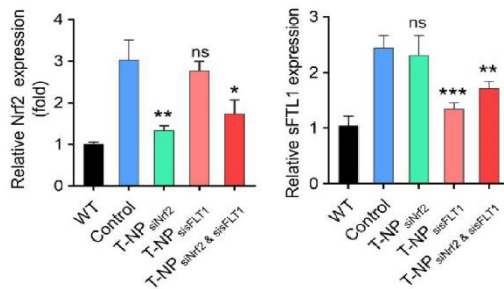


**Gambar 2.** Perbandingan jaringan vaskuler plasenta pada tikus NCP WT, PAH-Keap1KD, PAH-WT, dan PAH-Nrf2KO.<sup>[20]</sup>



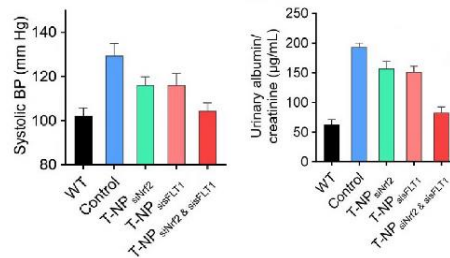
### 3.4 Formulasi siRNA terhadap sFlt-1 dan Nrf-2 Terenkapsulasi Nanopartikel

Pada tahun 2020, Li *et al* melakukan suatu penelitian untuk menguji efektivitas penggunaan siRNA terhadap sFlt-1 dan Nrf-2 terenkapsulasi nanopartikel (T-NP siNrf2 & sisFLT1) terhadap beberapa aspek. Nanopartikel yang digunakan pada penelitian ini adalah *cationic lipid 2,3-dioleoyloxy-propyl* (DOTAP) dan dimodifikasi dengan penambahan ligan *chondroitin sulfate A* (CSA) untuk penargetan menuju plasenta trofoblas secara spesifik. Aspek pertama yang dinilai melalui penelitian ini adalah kadar sFlt-1 dan Nrf-2 yang berperan dalam patofisiologi terjadinya preeklamsia melalui pengujian *in vivo* pada hewan coba. Hasil dari penelitian ini dapat dilihat pada grafik 2.<sup>[9]</sup>



**Grafik 2.** Perbandingan kadar sFLT-1 dan Nrf-2 pada berbagai kelompok penelitian.<sup>[9]</sup>

Melalui grafik penelitian tersebut, dapat dilihat bahwa penggunaan formulasi ini dapat menurunkan kadar dari sFlt-1 dan Nrf-2 secara signifikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Selain itu, penelitian ini juga mengevaluasi formulasi T-NP siNrf2 & sisFLT1 dari aspek klinis pada hewan coba, yaitu tekanan darah sistolik dan kadar protein (rasio albumin-kreatinin) dalam urin. Hasilnya, didapatkan penurunan yang signifikan dari 2 variabel ini jika dibandingkan pada kelompok kontrol seperti yang tampak pada grafik 3.<sup>[9]</sup>



**Grafik 3.** Perbandingan tekanan darah sistolik dan rasio albumin-kreatinin urin pada berbagai kelompok penelitian<sup>[9]</sup>

Hingga saat ini, belum ada penelitian lain yang menguji penggunaan siRNA secara langsung terhadap protein sFlt-1 ataupun Nrf-2 sekaligus selain daripada penelitian Li *et al*. Hanya terdapat beberapa penelitian yang mirip dengan penelitian Li *et al* yang hanya menguji penggunaan siRNA secara tunggal terhadap sFlt-1 ataupun Nrf-2 ataupun melihat peran dari protein tersebut dalam patofisiologi preeklamsia. Namun, penelitian tersebut cukup kuat untuk mendukung hasil penelitian yang diperoleh oleh Li *et al*. Penelitian pertama adalah penelitian yang dilakukan oleh Zhang *et al* pada tahun 2021, dimana pada penelitian ini didapatkan bahwa Aktivasi jalur Nrf-2 dapat mengurangi stres oksidatif pada tikus PE dan sel trofoblas yang diinduksi oleh Ang II, dan meningkatkan perburukan PE melalui peningkatan heme oxygenase-1 (HO-1). Sementara itu, penelitian ini juga melaporkan bahwa penghambatan Nrf-2 dapat meningkatkan stres oksidatif, apoptosis dan inflamasi pada jaringan plasenta, untuk mendukung pemulihan angiogenesis yang telah rusak. Penghambatan Nrf-2 dapat mengurangi peningkatan tekanan darah sistolik dan protein urin pada tikus PE sehingga pada akhirnya dapat digunakan dalam pengobatan PE.<sup>[21]</sup>

Penelitian klinis lain yang dilakukan oleh Collier *et al* pada tahun 2019 menunjukkan bahwa ekspresi sFlt-1 berkorelasi terhadap peningkatan aktivasi dan kerusakan kompleks plasenta pada pasien preeklamsia. Penelitian ini juga

bisa menjadi dasar dan alasan mengapa perlu dilakukan *silencing* terhadap protein sFlt-1.<sup>[22]</sup>

#### 4. KESIMPULAN

Penggunaan siRNA berpotensi untuk menjadi agen terapi preeklamsia dengan melakukan *silencing* terhadap protein sFlt-1 dan Nrf-2 yang berperan dalam patofisiologi preeklamsia. Selain itu, penggunaan siRNA yang dikapsulasi dengan nanopartikel termodifikasi ligan CSA dapat meningkatkan bioavailabilitas, dan spesifikasi penargetan dari agen terapi, serta menurunkan efek imunogenesitas dari siRNA. Melihat berbagai penelitian yang telah dilakukan, formulasi ini berpotensi untuk menjadi suatu inovasi terapi preeklamsia yang lebih efektif.

Hingga saat ini, penelitian formulasi terapi siRNA terhadap sFlt-1 dan Nrf-2 terenkapsulasi nanopartikel masih terbatas pada hewan coba. Oleh karena itu, pengujian tingkat klinis pada manusia untuk analisis efektivitas dan efek samping pascaintervensi masih perlu dilakukan agar formulasi ini dapat diimplementasikan secara luas di masyarakat.

#### DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization (WHO). Maternal health. 2021. Diakses dari: [https://www.who.int/health-topics/maternal-health#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/maternal-health#tab=tab_1). [diakses tanggal 5 Mei 2021]
- The Association of Southeast Asian Nations. ASEAN Statistical Report on Millenium Development Goals 2017. 2017.
- Susiana S. Angka Kematian Ibu: Faktor Penyebab dan Upaya Penanganannya. *Info Singkat*. 2019; 9(24): 13 – 18.
- Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal Mortality From Preeclampsia/Eclampsia. *Seminars in Perinatology*. 2012; 36(1): 56 – 59.
- Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia. *Circ Res*. 2019 ;124(7):1094 – 1112.
- Peres CM, Mariana M, Cairrão E. Pre-Eclampsia and Eclampsia: An Update on the Pharmacological Treatment Applied in Portugal. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2018; 5(1).
- Amaral LM, Wallace K, Owens M, LaMarca B. Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. *Current Hypertension Reports*. 2017; 19(8).
- Nikam RR, Gore KR. Journey of siRNA: Clinical Developments and Targeted Delivery. *Nucleic Acid Therapeutics*. 2018; 28(4): 209 – 224
- Li L, Li H, Xue J, Chen P, Zhou Q, Zhang C. Nanoparticle-Mediated Simultaneous Downregulation of Placental Nrf2 and sFlt1 Improves Maternal and Fetal Outcomes in a Preeclampsia Mouse Model. *ACS Biomater Sci Eng*. 2020;6(10):5866 – 5873.
- Laganà A, Veneziano D, Russo F, Pulvirenti A, Giugno R, Croce CM ari., et al. Computational design of artificial RNA molecules for gene regulation. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2015 [cited 2021 May 15];1269:393–412. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25577393/>
- Yamankurt G, Stawicki RJ, Posadas DM, Nguyen JQ, Carthew RW, Mirkin CA. The effector mechanism of siRNA spherical nucleic acids. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2020 Jan 21 [cited 2021 May 15];117(3):1312–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900365/>
- Shen J, Zhang W, Qi R, Mao ZW, Shen H. Engineering functional inorganic-organic hybrid systems: Advances in siRNA therapeutics. Vol. 47, *Chemical Society Reviews*. Royal Society of Chemistry; 2018. p. 1969–95.
- Saw PE, Song EW. siRNA therapeutics: a clinical reality [Internet]. Vol. 63, *Science China Life Sciences*. Science in China Press; 2020 [cited 2021 May 17]. p. 485–500. Available



- from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054052/>
14. Chen CJ, Wang JC, Zhao EY, Gao LY, Feng Q, Liu XY, et al. Self-assembly cationic nanoparticles based on cholesterol-grafted bio-reducible poly(amidoamine) for siRNA delivery. *Biomaterials*. 2013 Jul 1;34(21):5303–16.
  15. Jena MK, Sharma NR, Petitt M, Maulik D, Nayak NR. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. *Biomolecules*. 2020; 10(6).
  16. Herraiz I, Llubra E, Verlohren S, Galindo A. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PIGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2017; 43(2): 81-89.
  17. Chang X, Yao J, He Q, Liu M, Duan T, Wang K. Exosomes From Women With Preeclampsia Induced Vascular Dysfunction by Delivering sFlt (Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase)-1 and sEng (Soluble Endoglin) to Endothelial Cells. *Hypertension*. 2018; 72(6): 1381-1390.
  18. Kweider N, Wruck CJ, Rath W. New insights into the pathogenesis of preeclampsia - The role of Nrf2 activators and their potential therapeutic impact. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. 2013 Dec 5 [cited 2021 May 14];73(12):1236–40. Available from: [/pmc/articles/PMC3964349/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24884444/)
  19. Kweider N, Huppertz B, Kadyrov M, Rath W, Pufe T, Wruck CJ. A possible protective role of Nrf2 in preeclampsia. Vol. 196, *Annals of Anatomy*. Urban und Fischer Verlag Jena; 2014. p. 268–77.
  20. Nezu M, Souma T, Yu L, Sekine H, Takahashi N, Zu-Sern Wei A, et al. Nrf2 inactivation enhances placental angiogenesis in a preeclampsia mouse model and improves maternal and fetal outcomes. *Sci Signal*. 2017 May 16;10(479).
  21. Zhang Y, Liang B, Meng F, Li H. Effects of Nrf-2 expression in trophoblast cells and vascular endothelial cells in preeclampsia. 2021; 13(3): 1006-1021.
  22. Collier AY, Zsengeller Z, Pernicone E, Salahuddin S, Khankin EV, Karumanchi SA. Placental sFLT1 is associated with complement activation and syncytiotrophoblast damage in preeclampsia. 2019.

## POTENSI PITAVASTATIN DENGAN NANOPARTIKEL POLY(DL-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE) (PLGA) DRUG DELIVERY SYSTEM SEBAGAI TERAPI ADJUVAN PADA PENYAKIT JANTUNG KORONER

Visakha Vidyadevi Wiguna,<sup>1</sup> Abiyyu Didar Haq,<sup>2</sup> Luh Gde Sri Adnyani Suari<sup>3</sup>

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

### ABSTRAK

#### Korespondensi:

Visakha Vidyadevi Wiguna

#### Email Korespondensi:

visakhawiguna@gmail.com

#### Riwayat Artikel

Diterima: 13 – 08 – 2021

Selesai revisi: 31 – 10 –  
2021

#### DOI :

10.53366/jimki.v9i3.453

**Pendahuluan:** Selama pandemi COVID-19, terjadi peningkatan kebiasaan gaya hidup yang tidak sehat terutama gaya hidup sedentari yang meningkatkan risiko terkait penyakit kardiometabolik. Salah satu penyakit yang memiliki hubungan erat dengan gaya hidup sedentarisme adalah Penyakit Jantung Koroner (PJK). PJK adalah penyebab kematian paling umum penyakit kardiovaskular dengan 12% dari semua kematian di seluruh dunia. Terapi *Percutaneous coronary intervention* (PCI) pada fase akut infark miokard dapat mengurangi luas infark, tetapi akibat adanya cedera reperfusi membatasi efikasi terapeutiknya.

**Metode:** Metode yang digunakan dalam penulisan tinjauan pustaka ini adalah dengan pencarian dan tinjauan literatur dari berbagai pusat data daring dan search engine. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci “*pitavastatin*”, “*drug delivery system*”, “*nanoparticle*”, “*PLGA*”, “*myocardial infarction*”, “*ischemic-reperfusion injury*”. Dari hasil pencarian literatur, 34 literatur relevan dan digunakan untuk tinjauan pustaka ini.

**Pembahasan:** Pitavastatin merupakan statin yang memiliki efek signifikan terhadap perubahan pada LDL-C, TG, dan HDL-C. Selain itu, pitavastatin juga memiliki efek kardioprotektif pada cedera iskemia reperfusi dengan menurunkan stres oksidatif dan meningkatkan antioksidan intraseluler. Nanopartikel PLGA mampu meningkatkan efek terapeutik, dari pitavastatin, terutama untuk cedera iskemik-reperfusi dengan sistem penghantaran zat aktif yang cepat dan efek anti-inflamasi yang dimilikinya.

**Simpulan:** Pitavastatin yang dienkapsulasi dengan nanopartikel PLGA mampu mencegah terjadinya cedera iskemik-reperfusi miokardial pada pasien infark miokard. Tindakan pencegahan untuk cedera iskemik-reperfusi miokardial yang seringkali mengalami hambatan dalam penghantaran obat akibat durasi yang tersedia sangat singkat dapat diatasi dengan nanopartikel PLGA.

**Kata Kunci:** Infark miokard, Nanopartikel, Penyakit Jantung Koroner, Pitavastatin, PGLA

# PITAVASTATIN COMBINED WITH PLGA DRUG DELIVERY SYSTEM AS A POTENTIAL ADJUVANT THERAPY FOR CORONARY ARTERY DISEASE

## ABSTRACT

**Background:** During COVID-19 pandemic, people's mobility is decreased. This phenomenon leads to the increase of sedentary lifestyle hence increasing the risk of cardiometabolic diseases. One of the disease that has a strong connection with sedentary lifestyle is Coronary Artery Disease (CAD). CAD is the most common cardiovascular disease that causes death contributing as much as 12% of all death in the world. Percutaneous coronary intervention (PCI) therapy in the acute phase of myocardial infarct can lower the infarct area but the risk of ischemic-reperfusion injury limits its therapeutic effect.

**Methods:** This literature review uses journal articles that are sourced from online databases such as PubMed and Google Scholar. The literature search utilized several keywords such as "pitavastatin", "drug delivery system", "nanoparticle", "PLGA", "myocardial infarction", "ischemic-reperfusion injury". The search yielded 34 relevant literatures which used in this literature review

**Discussion:** Pitavastatin is a statin which possesses a significant effect on LDL-C, TG, and HDL-C. Furthermore, pitavastatin also possess cardioprotective effect on ischemic-reperfusion injury by decreasing oxidative stress and increasing intracellular antioxidant. PLGA nanoparticle is proven to increase the therapeutic effect of pitavastatin because of its ability to deliver timely and its anti-inflammatory effect. .

**Conclusion:** Pitavastatin encapsulated by PLGA nanoparticle has the ability to prevent ischemic-reperfusion injury. Current therapeutic strategy has not been able to deliver pitavastatin into the infarct site adequately in the timely manner hence PLGA needed as drug delivery system.

**Keywords:** Coronary Artery Disease (CAD), Myocardial Infarct (MI), Nanoparticle, Pitavastatin, PLGA

## 1. PENDAHULUAN

Pandemi *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), yang kini menjadi krisis kesehatan global, mengejutkan otoritas kesehatan di seluruh dunia. Langkah-langkah yang diambil untuk membatasi penyebaran wabah COVID-19 telah menimbulkan masalah di seluruh populasi.<sup>[1]</sup>

Rekomendasi kesehatan masyarakat dan tindakan pemerintah selama pandemi COVID-19 telah mengakibatkan banyak pembatasan pada kehidupan sehari-hari termasuk pembatasan sosial, dan dilakukan isolasi mandiri di rumah masing-masing. Meskipun langkah-langkah ini sangat penting untuk meredakan penyebaran wabah COVID-19, dampak dari pembatasan ini terhadap perilaku kesehatan dan gaya hidup di rumah di masa pandemi COVID-19 memiliki efek negatif pada semua tingkat intensitas

aktivitas fisik (aktivitas fisik berat, sedang, berjalan dan secara keseluruhan). Selain itu, waktu duduk harian meningkat dari 5 jam/hari menjadi 8 jam/hari. Konsumsi makanan dan pola makan (jenis makanan, perilaku makan yang tidak terkontrol, mengonsumsi makanan ringan atau camilan di antara waktu makan, jumlah makanan utama) lebih tidak sehat selama isolasi mandiri, dengan hanya pesta minuman keras/alkohol yang mengalami penurunan secara signifikan.<sup>[2]</sup>

Isolasi mandiri di rumah juga menimbulkan efek negatif pada kesehatan mental dan kondisi emosional dan tingkat psikososial, dikaitkan dengan adanya perilaku gaya hidup yang tidak sehat, ketidakaktifan fisik dan sosial, kualitas tidur yang buruk, kebiasaan makan yang tidak sehat, dan semakin banyaknya orang

yang kehilangan pekerjaan/menjadi pengangguran.<sup>[3]</sup>

Dikarenakan pandemi COVID-19, seluruh masyarakat diminta untuk tinggal di rumah untuk isolasi mandiri selama beberapa minggu hingga berbulan-bulan, yang dengan sendirinya merupakan tantangan terhadap risiko kesehatan yang signifikan. Data dari penelitian menunjukkan bahwa pengecilan otot terjadi dengan cepat, dapat dideteksi dalam dua hari setelah tidak aktif. Hilangnya massa otot ini dikaitkan dengan denervasi saraf, kerusakan *junction* neuromuskuler, dan peningkatan regulasi pemecahan protein, tetapi sebagian besar terjadi karena penurunan sintesis protein otot. Ketidakaktifan juga mempengaruhi homeostasis glukosa karena hanya beberapa hari pengurangan langkah atau istirahat di tempat tidur, mengurangi sensitivitas insulin, terutama di otot. Selain itu, kapasitas aerobik terganggu di semua tingkat kaskade O<sub>2</sub>, dari sistem kardiovaskular, termasuk sirkulasi perifer, hingga fungsi oksidatif otot rangka. Keseimbangan energi positif selama ketidakaktifan aktivitas fisik dikaitkan dengan penimbunan lemak, terkait dengan inflamasi sistemik dan aktivasi pertahanan antioksidan, memperburuk kehilangan massa otot. Dampak sedentarisme, yang disebabkan oleh isolasi mandiri di masa pandemi COVID-19 terkait dengan sistem neuromuskuler, kardiovaskular, metabolik, dan endokrin. Gaya hidup menetap hanya beberapa hari saja sudah cukup untuk menginduksi hilangnya massa otot, kerusakan *junction* neuromuskuler dan denervasi saraf, resistensi insulin, penurunan kapasitas aerobik, penumpukan lemak dan inflamasi sistemik tingkat rendah.<sup>[4]</sup>

Latihan rutin aktivitas fisik memainkan peran mendasar dalam mencegah dan mengobati penyakit kardiovaskular seperti obesitas, hipertensi, diabetes, dan sindrom metabolik. Selama pandemi yang disebabkan oleh COVID-19 dan dilakukan *lockdown*, orang telah banyak mengurangi mobilitas dan aktivitas motorik mereka, yang menyebabkan peningkatan kebiasaan gaya hidup yang tidak sehat (pola makan yang buruk,

aktivitas fisik yang kurang dan pola tidur yang terganggu), meningkatkan risiko terkait penyakit kardiometabolik.<sup>[5,6]</sup>

Salah satu penyakit yang memiliki hubungan erat dengan gaya hidup sedentarisme adalah penyakit kardiovaskular. Wilayah Asia Tenggara, yang menyumbang seperempat populasi dunia dan 40% dari penduduk kurang mampu di dunia, menghadapi transisi epidemiologis yang cepat.<sup>[7]</sup> Hal ini menyebabkan tingginya angka kematian dini akibat penyakit tidak menular (NCD), terutama dari penyakit kardiovaskular (CVD).<sup>[8]</sup> Dari 7,9 juta PTM tahunan, di Asia 34% terjadi sebelum usia 60 tahun dibandingkan dengan 16% di kawasan Eropa dan 23% di negara lain. Separuh dari beban kardiovaskular dunia diperkirakan terjadi di Asia.<sup>[9]</sup>

Penyakit kardiovaskular menduduki peringkat sebagai penyebab utama kematian di seluruh dunia, bertanggung jawab atas 17,1 juta kematian secara global setiap tahun. Penyakit jantung membunuh satu orang setiap 34 detik di Amerika Serikat. Beban penyakit ini memiliki dampak finansial yang besar pada sistem perawatan kesehatan global dan konsekuensi ekonomi utama bagi ekonomi dunia.<sup>[10]</sup>

Penyakit Arteri Koroner (CAD) adalah penyebab kematian paling umum akibat penyakit kardiovaskular (45% dari semua penyakit kardiovaskular), dengan 7.200.000 kematian/tahun, atau 12 persen dari semua kematian di seluruh dunia.<sup>[11]</sup> Prevalensi penyakit jantung koroner berdasarkan diagnosis dokter di Indonesia adalah 1,5% (1.017.290 pasien) pada tahun 2018.<sup>[12]</sup>

Aterosklerosis adalah penyebab terpenting dari penyakit kardiovaskular termasuk CAD. Pembentukan plak aterosklerotik diprakarsai oleh retensi fokal lipoprotein apo B (LPs) pada subendotel matriks ekstraseluler. Lipoprotein Apo B dipertahankan oleh molekul aksesori kemudian dikumpulkan dan dioksidasi. Perkembangan plak tersebut berasal dari interaksi antara akumulasi lipid subendotel dan respon inflamasi. Di dalam intima dinding vaskuler, molekul adhesi dan reseptornya diinduksi sebagai respon terhadap akumulasi Lipoprotein Apo B.

Molekul-molekul ini termasuk VCAM-1, intracellular adhesion molecule-1, dan E-selectin. Sel fagositik mononuklear masuk ke subendotelium dan menelan LP yang ada di dinding intima dan diubah menjadi sel foam yang sarat kolesterol. Sel T, sel mast, dan sel inflamasi lain selain makrofag berkontribusi menimbulkan respon inflamasi. Sel otot polos kemudian bermigrasi ke intima dan mendorong pembentukan fibrous cap. Saat aterosklerosis berkembang, terdapat apoptosis makrofag dan akhirnya, area nekrosis dipenuhi dengan debris ekstraseluler, kristal kolesterol, protease, bahan prokoagulan dan faktor trombotik.<sup>[13]</sup> Selain itu, angiogenesis dengan neovaskulatur prematur terimplikasi mudah terjadi perdarahan, akhirnya pertumbuhan dan perkembangan plak menjadi plak yang tidak stabil.<sup>[14]</sup> Disrupsi plak juga bisa terjadi karena stres oksidatif, peradangan, dan molekul protease yang memecah kolagen kerangka plak, yang menyebabkan rupturnya plak dan menyebabkan infark miokard.<sup>[13]</sup>

*Percutaneous coronary intervention* (PCI) pada fase akut infark miokard mengurangi luas infark, tetapi cedera reperfusi membatasi efikasi terapeutiknya.<sup>[15]</sup> Setelah reperfusi arteri koroner, monosit/makrofag terakumulasi ke area infark. Pada fase akut, monosit inflamasi Ly-6Chigh menyusup ke area infark dan berdiferensiasi menjadi makrofag inflamasi 'M1'. Makrofag ini melepaskan sitokin inflamasi dan berbagai proteinase yang mendorong apoptosis kardiomyosit. Selanjutnya, makrofag 'M2' yang tidak mengalami inflamasi, menumpuk dan meningkatkan penyembuhan infark.<sup>[16]</sup>

Setelah infark miokard (IM), jaringan iskemik menarik monosit inflamasi Ly6Chigh. Dalam waktu 30 menit setelah ligasi koroner, sel-sel ini banyak direkrut, awalnya bahkan melebihi jumlah neutrophil.<sup>[17]</sup> Jumlah jaringan neutrofil mencapai puncaknya 24 jam setelah onset iskemia, sedangkan puncak monosit inflamasi sekitar hari ke 3. Perekrutan monosit Ly6Chigh bergantung pada MCP-1/kemokin CCR2 /interaksi reseptor kemokin.<sup>[18]</sup> Selanjutnya, endotel meningkatkan ekspresi molekul adhesi

seperti selektin dan vascular cell adhesion molecule-1. Setelah direkrut, banyak monosit bisa berdiferensiasi menjadi makrofag inflamasi, maka marker F4/80 diekspresikan cukup tinggi beberapa hari setelah IM. Baik monosit dan makrofag menghasilkan sitokin inflamasi, katepsin, dan matriks metaloproteinase. Dipresumsikan, fungsi utama dari monosit dan makrofag ini adalah untuk menghilangkan debris, miosit yang mati, dan neutrofil apoptosis untuk mempersiapkan remodeling jaringan dan regenerasi jaringan.<sup>[16]</sup>

Penyembuhan infark miokard (IM) adalah proses inflamasi yang rumit di mana monosit dan makrofag adalah efektor dan regulator sentral. Penyembuhan IM yang optimal bergantung pada derajat inflamasi yang sesuai dan resolusi waktu yang tepat. Sebagai penanda penting dari cedera reperfusi iskemia berat di miokardium, obstruksi mikrovaskuler (MVO) dan perdarahan intramyocardial (IMH) terjadi pada sejumlah besar pasien IM akut setelah terapi reperfusi. Mekanisme perekrutan monosit ke daerah MVO dan IMH selama proses penyembuhan dan pengaruhnya terhadap prognosis pasien masih belum jelas.<sup>[19]</sup>

Monosit dan makrofag awalnya terakumulasi di zona perbatasan infark, kemungkinan karena akses vaskular masih utuh di miokardium yang berdekatan dengan jaringan yang mengalami iskemik. Seiring waktu, makrofag tersebut bermigrasi ke inti infark. Migrasi ini belum diamati secara langsung; Namun, jumlah monosit meningkat di inti infark lebih lambat dari pada zona perbatasan, menurut studi histologi yang dilakukan pada manusia.<sup>[20]</sup>

Jika reperfusi terjadi dan tidak ada obstruksi mikrovaskuler, maka monosit dapat langsung didistribusikan ke inti infark segera setelah cedera iskemik. Peradangan awal diikuti oleh fase proliferasi di mana matriks baru dihasilkan untuk memberikan stabilitas mekanis ke ventrikel kiri. Tetapi jika fase ini terganggu, bekas luka infark bisa ruptur atau meluas, menyebabkan kematian mendadak dan dilatasi ventrikel kiri.<sup>[16]</sup>

Kesadaran yang muncul tentang peran makrofag dalam inflamasi setelah



IM menunjukkan bahwa meskipun sel ini mutlak diperlukan untuk penyembuhan luka yang adekuat dan menghasilkan bekas luka yang stabil yang akan mempertahankan geometri ventrikel kiri, namun makrofag pro-inflamasi yang berlebihan juga berbahaya. Resolusi inflamasi yang tepat waktu, yaitu transisi dari Ly6Chigh ke fenotipe monosit Ly6Clow dalam infark, merupakan prasyarat untuk proses regeneratif. Jika kedua fase ini rusak dan peradangan infark masih ada, maka penyembuhan akan terhambat dan gagal jantung terjadi.<sup>[16]</sup>

Terlepas dari tantangan, penargetan makrofag menghadirkan peluang menarik. Nanopartikel mungkin sangat cocok untuk mengantarkan obat ke makrofag. Dengan menggunakan enkapsulasi nanopartikel lipidoid, siRNA yang disuntikkan secara sistemik dikirim ke monosit dengan tepat, menghasilkan penurunan aktivitas kemokin CCR2. Akibatnya, perekrutan monosit proinflamasi, yang bergantung pada interaksi antara CCL2 dan CCR2 terhambat, menurunkan cedera reperfusion iskemia.<sup>[16]</sup>

## 2. METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan tinjauan pustaka ini adalah dengan pencarian dan tinjauan literatur dari berbagai pusat data daring dan search engine. Pusat data daring yang digunakan untuk mencari literatur adalah PubMed, sedangkan search engine yang digunakan adalah Google dan Google Scholar. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci "*pitavastatin*", "*drug delivery system*", "*nanoparticle*", "*PLGA*", "*myocardial infarction*", "*ischemic-reperfusion injury*". Literatur yang masuk dalam tinjauan pustaka ini adalah pustaka yang relevan dengan topik yang ingin ditinjau. Dari hasil pencarian literatur, 34 literatur relevan dan digunakan untuk tinjauan pustaka ini.

## 3. PEMBAHASAN

### 3.1 Pitavastatin

Pitavastatin (NK-104) adalah inhibitor 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMG CoA) reduktase dan inducer reseptor *low density lipoprotein*

*cholesterol* (LDL-C) hepatosit. Statin memiliki struktur menyerupai HMG-CoA dan memiliki afinitas beribu kali lebih besar dengan HMG-CoA reduktase. Statin menghambat produksi mevalonate dari HMG-CoA dan mengurangi kadar kolesterol intraseluler sehingga merangsang aktivitas reseptor LDL dan meningkatkan *uptake* non-HDL dari sirkulasi sistemik.<sup>[21, 22]</sup>

Struktur pitavastatin terdiri atas heptanoat sebagai struktur dasar, cincin kuinolin inti dan rantai samping yang mencakup bagian fluorofenil dan siklopropil.<sup>[21,23]</sup> Gugus siklopropil menghasilkan beberapa keuntungan dibandingkan statin lainnya, termasuk penghambatan sintesis kolesterol yang efektif dan meningkatkan ekspresi lipoprotein lipase dan HDL pada dosis lebih rendah daripada statin lain, serta peningkatan aktivitas apolipoprotein A1 yang signifikan seiring berjalannya waktu.<sup>[22]</sup> Dalam percobaan *in vitro*, pitavastatin berikatan dengan HMG-CoA reduktase dengan afinitas 1,6- dan 3,5 kali lipat lebih besar daripada simvastatin atau pravastatin.<sup>[21]</sup> Pitavastatin menghambat HMG-CoA reduktase dengan cara kompetitif dan bergantung pada konsentrasi yaitu 2,4 kali lebih kuat dari simvastatin dan 6,8 kali lebih kuat dari pada pravastatin.<sup>[21, 22, 23]</sup> Pitavastatin juga meningkatkan pengikatan reseptor LDL dan internalisasi LDL, dengan peningkatan pengikatan 2,7 kali lipat pada  $10^{-6}$  M ( $P < 0,01$  vs. tanpa pitavastatin) dan peningkatan internalisasi 2,4 kali lipat pada  $10^{-6}$  M ( $P < 0,01$ ).<sup>[22]</sup> Pitavastatin juga berperan menghambat sintesis kolesterol dan meningkatkan ekspresi mRNA reseptor LDL secara signifikan dibanding atorvastatin dan simvastatin di percobaan *in vitro*. Hasil uji klinis ini menunjukkan pitavastatin menurunkan LDL-C lebih efektif dengan dosis yang lebih rendah dibanding statin lain.<sup>[21, 22, 23]</sup>

Studi pada sel HepG2 secara *in vitro* menunjukkan bahwa pitavastatin mendorong degradasi apolipoprotein B (apoB) yang baru disintesis, mengurangi *very low density lipoprotein cholesterol* (VLDL-C), sekresi apoB, dan meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase 30% lebih

banyak dari statin lainnya. Bahkan, pitavastatin tampaknya memiliki efek menguntungkan pada kadar HDL-C. Sebuah studi berbasis ELISA di HepG2 sel, misalnya, menunjukkan bahwa pitavastatin 3  $\mu\text{M}$  secara dependen menginduksi ekspresi apoA1 - komponen protein utama HDL-C - lebih besar daripada simvastatin 10  $\mu\text{M}$  atau atorvastatin 30  $\mu\text{M}$ . Selanjutnya, pitavastatin meningkatkan ekspresi mRNA transporter ABCA1 (protein pengatur *efflux* kolesterol).<sup>[22]</sup>

### 3.2 Farmakokinetik, Keamanan dan Toleransi

Penyerapan oral pitavastatin, pada 80%, kedua setelah fluvastatin dan tingkat pengikatan proteinnya juga termasuk yang tertinggi (> 95% untuk pitavastatin, simvastatin, atorvastatin dan lovastatin vs. 50% untuk pravastatin).<sup>[21, 23]</sup> Bioavailabilitas pitavastatin adalah >60%, lebih tinggi dari statin lainnya. Kebanyakan statin diberikan secara oral sebagai bentuk asam aktif. Lovastatin, simvastatin dan atorvastatin dimetabolisme terutama oleh CYP3A4, fluvastatin dan rosuvastatin dimetabolisme oleh CYP2C9. Tidak seperti statin lainnya, gugus siklopropil pitavastatin mengurangi metabolisme obat oleh sitokrom P450 (CYP)3A4 dan hanya memungkinkan sebagian kecil metabolisme yang secara klinis tidak signifikan oleh CYP2C9.<sup>[21, 23, 22]</sup> Pitavastatin bersifat lipofilik, namun sifat metabolisme pitavastatin mirip dengan statin hidrofilik, diklasifikasikan sebagai tipe non-CYP.<sup>[23]</sup> Akibatnya hanya sejumlah kecil pitavastatin yang dimetabolisme dan sebagian besar fraksi yang tersedia dari dosis oral diekskresikan tidak berubah dalam empedu dan diserap kembali oleh usus halus untuk resirkulasi enterohepatik.<sup>[21, 22]</sup> Kurang dari 5% dosis pitavastatin diekskresikan di air seni. Selain itu, studi dengan mikrosom hati manusia menunjukkan bahwa pitavastatin dan laktonnya mengalami metabolisme yang terbatas.<sup>[21]</sup> Proses metabolisme tersebut berkontribusi menjelaskan peningkatan ketersediaan pitavastatin dibandingkan sebagian besar statin lain, durasi kerjanya yang lama, memungkinkan pemberian dosis sekali

sehari.<sup>[21, 22]</sup> Pitavastatin dan laktonnya tidak memiliki efek menghambat pada CYP dan inhibitor CYP3A4 tidak mempengaruhi kadar pitavastatin. Data ini menunjukkan bahwa pitavastatin memiliki interaksi obat-obat, makanan-obat yang minimal melalui kompetisi CYP, terutama CYP3A4, dan oleh karena itu, mungkin lebih aman untuk digunakan daripada statin lain dalam kombinasi dengan berbagai obat yang dimetabolisme CYP.<sup>[23, 22]</sup>

Keamanan, tolerabilitas dan farmakokinetik pitavastatin dan lakton pitavastatin telah diteliti. Hasil suatu penelitian menunjukkan pitavastatin cepat diserap dengan median  $T_{\text{max}}$  1.0–1.8 jam.  $C_{\text{max}}$  dan AUC untuk pitavastatin dan lakton pitavastatin meningkat proporsional sesuai dosis untuk administrasi tunggal dan ganda sekali sehari dan tidak ada akumulasi obat yang relevan. Rata-rata  $t_{1/2}$  adalah 8–9 jam setelah pemberian dosis tunggal dan 9–12 jam setelah dosis multipel. Dalam penelitian ini, pitavastatin 1–64 mg dapat ditoleransi dengan baik tanpa efek samping serius dan tidak ada perubahan signifikan dalam keselamatan atau parameter laboratorium.<sup>[22]</sup>

### 3.3 Efek Pleiotropik

Sebuah studi menunjukkan menunjukkan bahwa pitavastatin menghasilkan perubahan yang lebih signifikan dari *baseline* pada LDL-C, TG, dan HDL-C pada pasien dengan hiperkolesterolemia dan sindrom metabolik.<sup>[21]</sup> Seperti statin lainnya, pitavastatin memiliki sejumlah efek pleiotropik yang diharapkan berkontribusi pada pengurangan risiko residu kardiovaskular. Misalnya, pitavastatin dapat meningkatkan fungsi endotel; mengurangi aktivasi, migrasi monosit, penanda inflamasi dan oksidasi; menghambat adhesi monosit-endotel, pembentukan trombus, diferensiasi adiposit; mengurangi pembentukan sel busa dan akumulasi kolesterol; dan stabilisasi plak.<sup>[21, 24]</sup>

#### 1. Fungsi endotel

Disfungsi endotel merupakan penanda awal untuk aterosklerosis dan merupakan prediksi kejadian kardiovaskular di masa depan. Hal ini



sering terjadi pada penderita hiperkolesterolemia, penyakit arteri koroner, diabetes tipe 2 dan ditandai dengan penurunan kadar nitrat oksida turunan endotelium (eNO) dan peningkatan kadar endotelin-1 (ET-1). Untuk mengevaluasi efek pitavastatin pada fungsi endotel, sebuah penelitian melakukan analisis *microarray* DNA pada kultur sel endotel vena umbilikalis manusia (HUVEC) diinkubasi dengan atau tanpa pitavastatin. Setelah 8 jam, pitavastatin meningkatkan kadar mRNA nitrat oksida synthase-3 (eNOS) dan penurunan tingkat mRNA ET-1<sup>[21]</sup>. Pitavastatin meningkatkan fungsi endotel, produksi oksida nitrat, menghambat sel adhesi, dan mengurangi kontraksi sel otot polos.<sup>[24]</sup> Efek ini cenderung meningkatkan relaksasi vaskular dan menghambat agregasi trombosit, proliferasi sel otot polos pembuluh darah, dan interaksi endotel-leukosit.<sup>[21]</sup> Bahkan pada dosis rendah, pitavastatin menghambat proliferasi sel otot polos arteri koroner manusia lebih baik daripada atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, dan pravastatin.<sup>[24]</sup>

Pitavastatin juga dikaitkan dengan penurunan kekakuan arteri karotis dan perbaikan fungsi sistolik dan diastolik ventrikel dibandingkan tanpa statin. Dilatasi secara signifikan lebih besar pada pasien dengan hiperkolesterolemia diobati dengan pitavastatin 2 mg sehari dibandingkan dengan atorvastatin 10 mg penerima setiap hari (11,5% vs 8,6%;  $p < 0,001$ ). Selain itu, pitavastatin dikaitkan dengan pemulihan fungsi endotel pada perokok kronis.<sup>[24]</sup>

## 2. Stabilisasi plak

Statin dianggap dapat mengurangi risiko penyakit jantung koroner dengan memperbaiki komposisi dan stabilitas plak yang rentan dengan meningkatkan deposisi kolagen dan menurunkan infiltrasi makrofag.<sup>[24]</sup> Efek menguntungkan dari pitavastatin pada plak koroner terlihat pada kelinci diobati dengan pitavastatin 0,5 mg/kg selama 16 minggu. Pitavastatin mengurangi kadar lipid plasma dan menurunkan area lesi aorta sebesar 39%, mengurangi area positif makrofag di plak aorta sebesar

39%, meningkatkan area yang ditempati oleh kolagen dan  $\alpha$ -SMA masing-masing 66% dan 92%, meningkatkan ketebalan rata-rata dari  $\alpha$ -SMA pada plak sebesar 97% dan mengurangi indeks kerentanan kardiovaskular sebesar 76%. Meskipun penelitian belum memastikan apakah pitavastatin mengurangi risiko kardiovaskular pada manusia, *Japan Assessment of Pitavastatin dan Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome (JAPAN-ACS)* menunjukkan bahwa pitavastatin menginduksi penurunan 17% volume plak pada pasien dengan SKA. Hasil ini menunjukkan bahwa pitavastatin memiliki potensi untuk mengurangi risiko kardiovaskular pada orang dengan SKA oleh memperbaiki komposisi plak aterosklerotik dan stenosis.<sup>[21]</sup>

## 3. Anti-inflamasi

Studi *in vitro* menunjukkan bahwa tingkat inflamasi menentukan derajat ketebalan neointimal pada pembuluh darah yang cedera dan karena itu memainkan peran penting dalam restenosis setelah pemasangan stent. Sebuah penelitian pada pembuluh koroner babi setelah pemasangan stent menunjukkan bahwa pemberian pitavastatin 40 mg dalam 7 hari sebelum pemasangan stent sampai 3 atau 28 hari setelah pemasangan stent menghambat respon inflamasi pada luka arteri koroner. Pemindaian mikroskop elektron menunjukkan bahwa terjadi penurunan tingkat infiltrasi sel inflamasi secara signifikan di pembuluh darah yang diobati dibandingkan tidak diobati.<sup>[21]</sup>

Efek anti-inflamasi diamati dengan pitavastatin dalam studi *in vitro* termasuk penghambatan protein reaktif C (CRP) terinduksi IL-8 yang diproduksi oleh sel endotel, penurunan tumor-necrosis factor- $\alpha$  serum yang signifikan dari baseline pada pasien dengan ACS monosit chemoattractant protein-1, dan penghambatan ekspresi pentraxin 3 (PTX3).<sup>[21, 24]</sup> Jumlah *high sensitivity CRP* (hsCRP), yang tinggi merupakan faktor risiko independen SKA. Pitavastatin menghambat inhibitor aktivator plasminogen-1 (PAI-

1) dan menginduksi aktivator plasminogen jaringan dan trombomodulin, proses yang mungkin menguntungkan pada kejadian aterotrombosis.

Dalam sebuah uji komparatif dengan statin lain, pitavastatin 2 mg atau 4 mg sehari dikaitkan dengan penurunan yang serupa dalam kadar hsCRP dengan simvastatin 20 mg atau 40 mg setiap hari dalam suatu studi 12 minggu pada pasien dengan hiperkolesterolemia atau dislipidemia campuran.<sup>[24]</sup>

#### 4. Antioksidan

Pitavastatin telah terbukti mengurangi pembentukan spesies oksigen reaktif dan meningkatkan produksi Apo-A1.<sup>[24]</sup> Diketahui juga bahwa akumulasi LDL teroksidasi dalam sel busa merupakan pusat pembentukan plak aterosklerotik. Penelitian telah menunjukkan bahwa partikel HDL dapat melindungi LDL melawan oksidasi melalui aksi serum paraoxonase 1 manusia (PON1), suatu komponen intrinsik dari HDL. Untuk menyelidiki efek statin pada tingkat PON1 in vitro, uji reporter gen digunakan untuk mengukur transkripsi gen PON1 dalam sel HepG2 hepatoma dan ginjal embrionik manusia. Pitavastatin, simvastatin, dan atorvastatin masing-masing secara signifikan meningkatkan aktivitas promotor PON1.<sup>[21]</sup>

#### 5. Efek kardioprotektif

Efek ini masih berhubungan dengan beberapa efek anti-inflamasi dan anti-oksidasi yang dijelaskan di atas. Studi yang dilakukan oleh Malik dkk. mengungkapkan bahwa pengobatan pitavastatin dapat melindungi miokardium dari perkembangan dan progresivitas cedera iskemik-reperfusi (IR) pada tikus. Efek menguntungkan dari pitavastatin disebabkan karena melemahnya stres oksidatif akibat peningkatan sistem pertahanan antioksidan intraseluler (GSH, SOD, CAT, dan GSHPx) dan penurunan sinyal inflamasi melalui penekanan TNF- $\alpha$ , IKK, dan NF- $\kappa$ B. Hasil penelitian saat ini juga menunjukkan bahwa pitavastatin mempertahankan

fungsi jantung dengan meningkatkan pAkt, (p) ekspresi protein e-NOS dan pengurangan inaktivasi NO, yang menghasilkan peningkatan bioavailabilitas NO. Studi tersebut menunjukkan bahwa pitavastatin mempertahankan morfologi miokard normal pada miokardium IR melalui pengaturan jalur apoptosis dengan meningkatkan anti-apoptosis Bcl-2 dan penurunan pro-apoptosis Bax dan Caspase-3. Jadi, efek kardioprotektif baru pitavastatin ini tampaknya membatasi ukuran infark dengan mempertahankan miokardium di zona serabut iskemik, yang pada akhirnya menyebabkan peningkatan fungsi kontraktile dan peningkatan cadangan inotropik.<sup>[25]</sup>

Peningkatan aktivitas serum CK-MB dan penurunan tingkat LDH pada kelompok kontrol IR. Terapi sebelum IR dengan 0,64 mg/kg pitavastatin selama 14 hari secara signifikan menurunkan CK-MB serum dan meningkatkan kadar LDH miokard. Temuan ini menunjukkan pitavastatin juga berperan menjaga integritas struktural dan mencegah kebocoran enzim ini dari miokardium. Pitavastatin mempertahankan morfologi normal miokardium tanpa bukti terjadinya inflamasi, edema, dan kerusakan miosit sehingga menunjukkan efek kardioprotektif.<sup>[25]</sup>

#### 3.4 Nanopartikel PLGA

Sejak beberapa dekade terakhir, berbagai nanomaterial telah diimplementasikan fungsinya sebagai salah satu pilihan modalitas *screening*, diagnostik, dan terapeutik. Hal ini dikarenakan sifat yang dimiliki oleh nanopartikel PLGA ini sangat membantu dalam pengantaran zat aktif ke target spesifik dengan lebih cepat dan tepat dibandingkan metode penghantaran konvensional.<sup>[26]</sup> Dengan kemampuannya dalam mengantarkan obat secara spesifik, aplikasi nanopartikel PLGA sebagai modalitas terapeutik yang berkaitan dengan proses inflamasi menjadi semakin masuk akal karena sistem pengantaran obat dengan nanopartikel PLGA mampu memberikan efek anti inflamatoris secara lokal tanpa menimbulkan efek samping akibat pemberian secara

sistemik terutama parenteral.<sup>[27, 28]</sup> Telah digunakan selama lebih dari empat puluh tahun, nanopartikel PLGA mampu mengenkapsulasi zat aktif yang bersifat hidrofobik dan hidrofilik dan tidak terlalu menimbulkan kekhawatiran mengenai keamanannya.

Penelitian yang dilakukan Katsuki, et al. pada 2014 menunjukkan bahwa pitavastatin yang dihantarkan dengan sistem penghantaran obat yang menggunakan nanopartikel *poly(DL-lactide-co-glycolide)* (PLGA) mampu menghambat destabilisasi atau ruptur yang terjadi pada plak aterosklerotik.<sup>[28]</sup> Hal ini bisa dicapai dengan kemampuan makrofag untuk meng-*uptake* nanopartikel PLGA sehingga memiliki potensi untuk meningkatkan aktivitas antiinflamatoris dari pitavastatin. Kemampuan *uptake* dari makrofag ini dibuktikan dengan data yang menunjukkan bahwa kadar kontras yang dienkapsulasi dengan nanopartikel PLGA di dalam sitosol dan lisosom makrofag lebih tinggi dibandingkan dengan kadar kontras saja. Mendukung data tersebut, penelitian yang dilakukan pada tahun 2017 menemukan bahwa *uptake* pitavastatin yang dienkapsulasi dengan nanopartikel PLGA dua kali lipat lebih cepat dan bertahan lebih lama di dalam sel dibandingkan dengan pitavastatin saja.<sup>[29]</sup> Pemberian pitavastatin yang terenkapsulasi dengan nanopartikel PLGA mampu menurunkan insidensi kerusakan *fibrous cap* serta biomarker serum (MCP-1, CD40L, VEGF, dan faktor von Willebrand) yang menandakan terjadinya destabilisasi atau bahkan ruptur pada plak aterosklerotik.<sup>[28, 29]</sup> Selain itu, pemberian pitavastatin yang terenkapsulasi dengan nanopartikel PLGA juga mengurangi luas plak aterosklerotik dibandingkan dengan tanpa terapi ataupun dengan yang diberikan pitavastatin saja.

Pitavastatin yang dienkapsulasi dengan nanopartikel PLGA juga mampu mencegah terjadinya cedera iskemik-reperfusion miokardial pada pasien infark miokard.<sup>[28]</sup> Kemampuan itu diduga karena fakta bahwa selama ini, tindakan pencegahan untuk cedera iskemik-reperfusion miokardial mengalami hambatan atau kendala dikarenakan penghantaran obat yang kurang adekuat

dalam celah waktu yang ada.<sup>[30]</sup> Inadekuasi tersebut akan sangat mempengaruhi efektivitas pitavastatin dalam mencegah terjadinya cedera iskemik-reperfusion. Oleh karena itu, target terapeutik dari pitavastatin yang dienkapsulasi dengan nanopartikel PLGA adalah aktivasi dari kinase PI3K, Akt and Erk1/2 yang terkenal sebagai kinase penyelamat cedera reperfusion atau *reperfusion injury salvage kinase* (RISK). Efek terapeutik yang ditimbulkan oleh pitavastatin yang dienkapsulasi dengan nanopartikel PLGA adalah dengan menghambat jalur pensinyalan MCP-1/CCR-2 dengan cara menginaktivasi produksi sitokin NF- $\kappa$ B sehingga menurunkan inflamasi yang ditimbulkan oleh makrofag. Nanopartikel yang diinjeksikan secara intravena akan terakumulasi di miokardium yang mengalami cedera, termasuk yang diakibatkan oleh iskemik-reperfusion. Dengan fakta bahwa sistem penghantaran dengan nanopartikel PLGA akan meningkatkan permeabilitas vaskular, sistem penghantaran ini memiliki potensi untuk penanganan cedera iskemik-reperfusion dengan menargetkan sel-sel inflamatoris yaitu makrofag dan monosit.<sup>[31]</sup> Penelitian preklinik yang dilakukan pada tahun 2016 menunjukkan bahwa pitavastatin yang dienkapsulasi dengan nanopartikel PLGA mampu mengurangi jumlah miosit yang mengalami apoptosis dan nekrosis akibat cedera iskemik-reperfusion melalui peningkatan antioksidan endogen, sintase nitrat oksida, dan supresi dari NF- $\kappa$ B terutama yang berkaitan dengan sel makrofag.<sup>[32]</sup>

Gagal jantung akibat *remodelling* dan dilatasi yang terjadi pada ventrikel kiri setelah terjadinya infark miokardium yang mengalami peningkatan prevalensi ini menandakan adanya peningkatan kebutuhan terhadap modalitas kardioprotektif untuk menyempurnakan proses *remodelling* ventrikel kiri setelah infark.<sup>[33]</sup> Inflamasi yang terjadi pada miokardium karena aktivitas dari monosit setelah infark diduga menjadi penyebab dari terjadinya *remodelling* yang terjadi pada ventrikel kiri.<sup>[28]</sup> Penelitian yang dilakukan pada tahun 2017 menunjukkan bahwa pitavastatin yang dienkapsulasi nanopartikel PLGA mampu

menghambat inflamasi yang terjadi setelah infark miokardium dengan mensupresi mobilisasi monosit ke dalam miokardium, menghambat pelepasan monosit yang diakibatkan Ang II, dan menurunkan fibrosis dan dilatasi ventrikel kiri.<sup>[34]</sup> Monosit yang diproduksi oleh limpa sesaat setelah terjadinya infark miokardium akan terakumulasi pada miokardium yang mengalami infark untuk melakukan perbaikan. Reseptor angiotensin tipe I pada monosit akan membentuk dimer reseptor pada saat mobilisasinya dari limpa ke lokasi infark. Mobilisasi ini akan diinhibisi oleh delesi dari reseptor tersebut yang menandakan bahwa pensinyalan yang dimediasi angiotensin tipe II mengatur mobilisasi monosit pada awal infark miokardium. Data dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa reduksi dari pelepasan monosit yang dimediasi oleh angiotensin tipe II oleh pitavastatin yang dienkapsulasi oleh nanopartikel PLGA sangat mampu menurunkan inflamasi setelah infark miokardium.<sup>[34]</sup> Penurunan akumulasi monosit karena pitavastatin yang dienkapsulasi oleh nanopartikel PLGA ini, selain dengan menurunkan mobilisasi monosit, dengan menghambat produksinya dari sumsum tulang. Hal ini disebabkan oleh dengan pemberian pitavastatin yang dienkapsulasi oleh nanopartikel PLGA, terjadi penurunan selama 3 hari setelah infark miokardium.

#### 4. KESIMPULAN

Pandemi Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) membuat perubahan di seluruh dunia. Masyarakat mengurangi mobilitas dan aktivitas motorik mereka, yang menyebabkan peningkatan kebiasaan gaya hidup sedentarisisme. Gaya hidup ini erat hubungannya dengan penyakit kardiovaskuler. Aterosklerosis adalah penyebab terpenting dari penyakit CAD. Disrupsi plak dapat terjadi akibat banyak hal dan menyebabkan infark miokard. Penyembuhan infark miokard (MI) adalah proses inflamasi yang rumit yang melibatkan monosit dan makrofag. Pitavastatin memiliki efek kardioprotektif pada cedera iskemia reperfusi dengan menurunkan stres oksidatif dan meningkatkan antioksidan intraseluler. Nanopartikel PLGA mampu

meningkatkan efek terapeutik, dari pitavastatin, terutama terkait cedera iskemik-reperfusi dengan sistem penghantaran zat aktif yang cepat dan sifat anti-inflamasi yang dimilikinya. Sehingga pitavastatin yang dienkapsulasi dengan nanopartikel PLGA mampu mencegah terjadinya cedera iskemik-reperfusi miokardial pada pasien infark miokard. Tindakan pencegahan untuk cedera iskemik-reperfusi miokardial yang seringkali mengalami hambatan dalam penghantaran obat akibat durasi yang tersedia sangat singkat dapat diatasi dengan nanopartikel PLGA.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Clemente-Suárez V, Dalamitros A, Beltran-Velasco A, Mielgo-Ayuso J, Tornero-Aguilera JF. Social and Psychophysiological Consequences of the COVID-19 Pandemic: An Extensive Literature Review. *Front Psychol.* 2020; 11(580225): p. 1-15.
2. Ammar A. , Brach M., , Trabelsi K., , Chtourou H., , Boukhris O., M. Effects of COVID-19 Home Confinement on Eating Behaviour and Physical Activity: Results of the ECLB-COVID19 International Online Survey. *Nutrients.* 2020; 12:6(1583).
3. Ammar A, Trabelsi K, Brach M, Chtourou H, Boukhris O. Effects of home confinement on mental health and lifestyle behaviours during the COVID-19 outbreak: insight from the "ECLB-COVID19" multi countries survey. [Online].; 2020 [cited 2020 19]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.04.20091017v1>.
4. Narici M, De Vito G, Franchi M, Paoli A, Moro T, Marcolin G, et al. Impact of sedentarism due to the COVID-19 home confinement on neuromuscular, cardiovascular and metabolic health: Physiological and pathophysiological implications and recommendations for physical and nutritional countermeasures. *Eur J Sport Sci.* 12:1-22. 2020;: p. 1-22.
5. Chopra S, Ranjan P, Malhotra A, Sahu A, Dwivedi S. Development and validation of a questionnaire to evaluate the impact of COVID-19 on lifestyle-related behaviours: eating

- habits, activity and sleep behaviour. *Public Health Nutrition*. 2020;: p. 1-16.
6. Polero P, Rebollo-Seco C, Adsuar J, Pérez-Gómez J. Physical Activity Recommendations during COVID-19: Narrative Review. *International journal of environmental research and public health*. 2020; 18(65).
  7. Dhillon P, Jeemon P, Arora N, Mathur P, Maskey M, Sukirna R. Status of epidemiology in the WHO South-East Asia region: burden of disease, determinants of health and epidemiological research, workforce and training capacity. *Int J Epidemiol*. 2012.
  8. World Health Organisation. Noncommunicable diseases in the South-East Asia Region, 2011: situation and response. ; 2012.
  9. Ohira T , Iso H. Cardiovascular disease epidemiology in Asia: an overview. *Circ J* 2013;77:1646–52. *Circulation Journal*. 2013.
  10. Beltrame JF , Dreyer R , Tavella R , Gaze D. Coronary artery disease - current concepts in epidemiology, pathophysiology, diagnostics and treatment. *intech open*. 2012 Mar 16.
  11. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva;: 2004.
  12. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar 2018. ; 2018.
  13. Kim KS , Khang G , Lee D. Application of Nanomedicine in Cardiovascular Diseases and Stroke. *Current Pharmaceutical Design*. 2011; 17(18): p. 1825-1833.
  14. Slevin M, Badimon L, Grau-Olivares M, Ramis J, Sendra J, Morrision M, et al. Combining nanotechnology with current biomedical knowledge for the vascular imaging and treatment of atherosclerosis. *Mol Biosyst*. 2010;: p. 445-50.
  15. Koga J , Matoba T , Egashira K. Anti-inflammatory Nanoparticle for Prevention of Atherosclerotic Vascular Diseases. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2016; 23(7): p. 757-765.
  16. Frantz S , Nahrendorf M.. Cardiac macrophages and their role in ischaemic heart disease. *Cardiovasc Res*. 2014; 102(2): p. 240-248.
  17. Jung K, Kim P, Leuschner F, Gorbатов R, Kim J, Ueno T, et al. Endoscopic Time-Lapse Imaging of Immune Cells in Infarcted Mouse Hearts. *Circulation research*, 112(6), 891–899. 2013; 112(6).
  18. Nahrendorf M, Swirski F, Aikawa E, Stangenberg L, Wurdinger T, Figueiredo J, et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *The Journal of experimental medicine*. 2007; 204(12): p. 3037-47.
  19. Ye Y, Basse-Lusebrink T, Arias-Loza P, Kocoski V, Kampf T, Gan Q, et al. Monitoring of Monocyte Recruitment in Reperfused Myocardial Infarction With Intramyocardial Hemorrhage and Microvascular Obstruction by Combined Fluorine 19 and Proton Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circulation, AHA*. 2013; 128(17): p. 1878-1888.
  20. van der Laan A, Ter Horst E, Delewi R, Begieneman M, Krijnen P, Hirsch A, et al. Monocyte subset accumulation in the human heart following acute myocardial infarction and the role of the spleen as monocyte reservoir. *European heart journal*. 2014; 35(6): p. 376-85.
  21. Saito Y. Pitavastatin: An Overview. *Atherosclerosis Supplements*. 2011 November; 12(3).
  22. Catapano AL. Pitavastatin – pharmacological profile from early phase studies. *Atherosclerosis Supplements*. 2010; 11.
  23. Alagona P. Pitavastatin: evidence for its place in treatment of hypercholesterolemia. *Core Evidence*. 2010 October;(5).
  24. Silva PM. Are All Statins the Same? Focus on the Efficacy and Tolerability of Pitavastatin. *Am J Cardiovascular Drugs*. 2011; 11(2).
  25. Malik S, Sharma A, Bharti S, Nepal S, Bhatia J, Chandra T, et al. In Vivo Cardioprotection by Pitavastatin From Ischemic-reperfusion Injury Through Suppression of IKK/NF-κB



- and Upregulation of pAkt-e-NOS. *J Cardiovascular Pharmacology*. 2011 August; 58(2).
- 26 Danhier F, Ansorena E, Silva J, Coco R, Breton AL, Preat V. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications. *Journal of Controlled Release*. 2012 Juli; 161(2): p. 505-522.
  - 27 Koga JI, Matoba T, Egashira K. Anti-inflammatory Nanoparticle for Prevention of Atherosclerotic Vascular Diseases. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2016 Juli ; 23(7): p. 757-765.
  - 28 Katsuki S, Matoba T, Nakashiro S, Sato K, Koga J, Nakano K, et al. Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin Inhibits Atherosclerotic Plaque Destabilization/Rupture in Mice by Regulating the Recruitment of Inflammatory Monocytes. *Circulation*. 2014 Februari; 129(8): p. 896-906.
  - 29 Liu H, Bao P, Li L, Wang Y, Xo C, Deng M, et al. Pitavastatin nanoparticle-engineered endothelial progenitor cells repair injured vessels. *Nature Scientific Reports*. 2017 Desember; 7.
  - 30 Hausenloy DJ, Yellon DM. Targeting Myocardial Reperfusion Injury — The Search Continues. *New England Journal of Medicine*. 2015 Agustus; 373(11): p. 1073-1075.
  - 31 Nagaoka K, Matoba T, Mao Y, Nakano Y, Ikeda G, Egusa S, et al. A New Therapeutic Modality for Acute Myocardial Infarction: Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin Induces Cardioprotection from Ischemia-Reperfusion Injury via Activation of PI3K/Akt Pathway and Anti-Inflammation in a Rat Model. *PLoS One*. 2015 Juli; 10(7): p. e0132451.
  - 32 Malik S, Sharma AK, Bharti S, Nepal S, Bhatia J, Nag C, et al. In Vivo Cardioprotection by Pitavastatin From Ischemic-reperfusion Injury Through Suppression of IKK/NF- $\kappa$ B and Upregulation of pAkt-e-NOS. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2011 Agustus; 58(2): p. 199-206.
  - 33 Nahrendorf M, Pittet MJ, Swirski FK. Monocytes: protagonists of infarct inflammation and repair. *Circulation*. 2011 Juni; 121(22): p. 2437-2445.
  - 34 Mao Y, Koga JI, Tokutome M, Matoba T, Ikeda G, Nakano K, et al. Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin to Monocytes/Macrophages Inhibits Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction by Inhibiting Monocyte-Mediated Inflammation. *International Heart Journal*. 2017 Juli; 58(4): p. 615-623.

## POTENSI EKSTRAK *MORINGA OLEIFERA* UNTUK MENGATASI GASTROENTERITIS BAKTERI Pemanfaatan herbal dalam tindakan preventif, kuratif, dan rehabilitatif penyakit *gastrointestinal* pada komunitas agrikultur

Nabila Atik Naufizdihar,<sup>1</sup> Arga Setyo Adji,<sup>2</sup> Yemima Billyana K<sup>3</sup>  
Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah,  
Surabaya

### ABSTRAK

**Korespondensi:**

Yemima Billyana Kusbijantoro

**Email Korespondensi:**

yemimabillyanak20190410111@gmail.com

**Riwayat Artikel**

Diterima: 13 – 07 – 2021

Selesai revisi: 07 – 11 – 2021

**DOI :**

10.53366/jimki.v9i3.460

Gastroenteritis bakteri adalah salah satu penyakit di daerah tropis berupa peradangan lambung dan usus akibat beberapa bakteri, seperti *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*, *E. coli*, *Vibrio*, *Yersinia*, dan *Listeria* dengan gejala diare tanpa maupun disertai muntah, dan sering demam. Gastroenteritis menjadi penyakit global dengan prevalensi tertinggi pada komunitas agrikultur terutama petani dan nelayan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi ekstrak daun dan biji *Moringa oleifera* sebagai alternatif terapi gastroenteritis bakteri. Metode penulisan jurnal menggunakan pendekatan tinjauan pustaka yang berasal dari analisis dan sintesis berbagai referensi terkait. Penulis memilih jurnal *full text* dan buku tahun terbit maksimal sepuluh tahun terakhir melalui beberapa database, yaitu *PubMed*, *Google Scholar*, *Science Direct*, dan *Cochrane* dengan kata kunci: *diare*, *gastroenteritis*, dan *Moringa oleifera*. Ekstrak biji dan daun *Moringa oleifera* berperan dalam mencegah beberapa efek dari patogenesis diare akibat infeksi bakteri. Metanol, N-hexane, etil asetat, flavonoid, fenol, saponin, alkaloid, tanin, dan steroid dari ekstrak biji dan daun *Moringa oleifera* memiliki efek antibakteri. Kandungan quercetin memiliki efek antiinflamasi. Kandungan tanin, flavonoid, dan alkaloid memiliki aktivitas antidiare. Kandungan etanol dan tanin memiliki efek antiulkus. Potensi tersebut dapat membantu penyembuhan penderita gastroenteritis bakteri.

**Kata Kunci :** *diare*, *gastroenteritis*, *Moringa oleifera*



## The Potential of *Moringa Oleifera* Extract to Treat Gastroenteritis

### *Utilization of herbs in preventive, curative, and rehabilitative measures of gastrointestinal diseases in the agricultural community*

#### ABSTRACT

*Bacterial gastroenteritis is a disease in the tropics in the form of inflammation of the stomach and intestines due to several bacteria, such as Salmonella, Campylobacter, Shigella, E. coli, Vibrio, Yersinia, and Listeria with symptoms of diarrhoea without or with vomiting, and frequent fever. Gastroenteritis is a global disease with the highest prevalence in the agricultural community, especially farmers and fishermen. This research to determine the potential of leaf and seed extract Moringa oleifera as an alternative therapy for bacterial gastroenteritis. Methods: The journal writing method uses a literature review approach derived from the analysis and synthesis of various related references. The author selects journals full text and books published in the last ten years maximum through several databases, namely PubMed, Google Scholar, Science Direct, and Cochrane with the keywords: diarrhoea, gastroenteritis, and Moringa oleifera. Results: seed and leaf extract Moringa oleifera played a role in preventing some of the effects of the pathogenesis of diarrhoea due to bacterial infection. Methanol, N-hexane, ethyl acetate, flavonoids, phenols, saponins, alkaloids, tannins, and steroids from seed and leaf extract Moringa oleifera have antibacterial effects. The content of quercetin has an anti-inflammatory effect. The content of tannins, flavonoids, and alkaloids has antidiarrheal activity. The content of ethanol and tannins has an antiulcer effect. This potential can help cure patients with bacterial gastroenteritis.*

**Keywords:** *diarrhoea, gastroenteritis, Moringa oleifera*

#### 1. PENDAHULUAN

Gastroenteritis merupakan peradangan pada organ pencernaan yaitu lambung dan usus yang ditandai dengan gejala diare dengan atau tanpa disertai muntah, demam, dan nyeri perut. Gastroenteritis dapat diklasifikasikan menjadi gastroenteritis akut, persisten, kronik, dan berulang. Gastroenteritis akut terjadi jika durasinya kurang dari empat belas hari. Gastroenteritis persisten terjadi jika dengan durasi 14-30 hari. Gastroenteritis kronik terjadi dengan durasi lebih dari tiga puluh hari. Gastroenteritis berulang terjadi apabila pasien mengalami diare kembali setelah tujuh hari tidak mengalami diare.<sup>[1]</sup>

Gastroenteritis dapat disebabkan oleh bakteri, virus, dan parasit. Penyebab gastroenteritis akut yang paling umum adalah virus. Namun bakteri lebih bertanggung jawab dalam

kasus diare yang parah. Penelitian ditemukan bahwa diantara orang dewasa yang diagnosa diare parah, dimana buang air besar dalam bentuk cair selama lebih dari tiga hari, ditemukan ada 87% kasus yang disebabkan oleh bakteri patogen. Bakteri tersebut antara lain Salmonella (15,4%), Campylobacter (11,8%), Shigella (4,6%), Toksin Shiga yang dihasilkan Escherichia coli (2,8%), Vibrio (0,45%), Yersinia (0,42%), dan Listeria (0,26%).<sup>[1]</sup> Bakteri tersebut dapat masuk ke dalam tubuh melalui kontaminasi pada makanan karena kurangnya kebersihan saat pembuatan makanan, kurangnya kebersihan alat-alat makan, atau tidak mencuci tangan dengan sabun sebelum makan.<sup>[2]</sup>

Gastroenteritis menjadi salah satu penyakit global dengan 1,5-2,5 juta kematian per tahun.<sup>[1]</sup> Berdasarkan profil kesehatan Indonesia tahun 2019,

diare menjadi penyakit endemis berpotensi menjadi kejadian luar biasa (KLB) yang sering disertai kematian di Indonesia.<sup>[3]</sup> Penyakit diare dan gastroenteritis menjadi penyakit dengan

urutan pertama yang menyebabkan pasien rawat inap. Prevalensinya paling banyak terjadi di lingkungan perdesaan dengan penduduk yang bekerja sebagai petani.<sup>[4]</sup>

**Tabel 1.** *Phytoconstituents* dari *Moringa oleifera*

No	Bagian tanaman	Ekstrak	<i>Phytoconstituents</i>
1	Daun	Cairan & alkohol	Niazirin dan Niazirin   - nitrile glycosides, 4 - [(4'-O-acetylalpha-L-rhamnosyloxy) benzyl isothiocyanate, Niaziminin A, dan Niaziminin B, tiga minyak mustard glikosida, niaziminin, sebuah tiokarbamat, 4- (alpha- 1-rhamnopyranosyloxy) -benzylglucosinolate, quercetin-3-O glukosida dan quercetin-3-O- (6'-Malonyl-glukosida), Niazimicin. Alkaloid pirol (pyrolemarumine 400-O-a-L-rhamnopyranoside) dan 40-hydroxyphenylethanamide (marumoside A dan B) 4. alpha dan gamma-tocopherol. <sup>2 1</sup>
2	Biji	Cairan & Hidroalkohol	Metionin, sistein, 4- (alfa-L-rhamnopyranosyloxy) benzylglucosinolate, Moringine, benzylglucosinolate, niazimicin niazirin. <sup>2</sup>

Kurangnya pengetahuan dan kepedulian terhadap perilaku hidup sehat menjadi alasan tingginya nilai prevalensi gastroenteritis.<sup>[2]</sup>

Penatalaksanaan gastroenteritis yaitu dengan rehidrasi menggunakan oralit dan pemberian antibiotik sesuai indikasi. Namun tata laksana yang sesuai standar pada tingkat puskesmas masih rendah, belum semua penderita

mendapatkan oralit, dan penggunaan antibiotik berlebihan tidak sesuai indikasi. Adanya resistensi antibiotik juga menjadi permasalahan yang harus dihadapi Indonesia.<sup>[5]</sup> Untuk itu diperlukan terapi alternatif untuk mengatasi gastroenteritis bakteri. Salah satu terapi alternatifnya yaitu menggunakan obat-obatan turunan tumbuhan yang dinilai relatif lebih aman daripada alternati sintesis.<sup>[6]</sup>

Penggunaan tanaman dalam pengobatan atau dikenal dengan fitomedis masih dipercaya dan banyak diaplikasikan sebagai salah satu alternatif dalam bidang pengobatan karena harganya yang terjangkau.<sup>[7]</sup> Oleh karena itu, di negara berkembang seperti Kamerun Afrika, 80% populasi menggunakan jamu karena obat-obatan nabati tersedia dan harganya murah untuk masyarakat di pedesaan.<sup>[8]</sup>

Salah satu tumbuhan yang dapat digunakan dalam fitomedis adalah *Moringa oleifera*. Tanaman *Moringa oleifera* dapat tumbuh dengan baik di daerah tropis yang lembab atau lahan kering yang panas, dapat bertahan hidup di tanah yang kurang subur, dan juga kering.<sup>[6]</sup> Di Indonesia *Moringa oleifera* dikenal sebagai tanaman kelor. *Moringa oleifera* (*Moringaceae*) digunakan untuk mengobati penderita maag, radang dan diare karena mengandung sumber biomolekul antibakteri yang menjanjikan.<sup>[8]</sup> Dalam tulisan ini penulis memilih kajian review artikel ekstrak biji dan daun *Moringa oleifera* untuk mengetahui potensinya sebagai pengobatan alternatif gastroenteritis bakteri.

## 2. METODE

Kajian ini merupakan pendekatan tinjauan pustaka berdasarkan jurnal *full text* dan buku terkait diare, gastroenteritis, dan *Moringa oleifera* yang dipublikasikan antara tahun 2011-2021 pada beberapa database, yaitu *PubMed*, *Google Scholar*, *Science Direct*, dan *Cochrane* dengan kata kunci: diare, gastroenteritis, dan *Moringa oleifera*. Kami mengecualikan jurnal dan buku yang dipublikasi sebelum tahun 2011 dan menggunakan bahasa asing selain bahasa Inggris. Berdasarkan kriteria tersebut kami menggunakan 31 referensi dalam

pembuatan tinjauan pustaka potensi ekstrak *Moringa oleifera* untuk mengatasi gastroenteritis bakteri.

### 3. PEMBAHASAN

#### 3.1 Nutrisi dan Analisis Fitokimia dari *Moringa oleifera*

Ekstrak daun *M. oleifera* mengandung beragam nutrisi mulai dari karbohidrat, protein, vitamin C, kalsium, fosfor, kalium, dan lemak.<sup>[9]</sup> Hasil skrining fitokimia menunjukkan bahwa daun *M. oleifera* kaya akan sterol, triterpenoid, saponin, fenol, lemak, flavonoid, tanin, dan alkaloid.<sup>[10]</sup> Beberapa kandungan fitokimia tanaman *M. oleifera* ditemukan berbeda di setiap bagian tanaman, ditunjukkan dalam tabel 1.<sup>[11]</sup> Dengan analisis fitokimia secara kualitatif dan kuantitatif, ekstrak daun *M. oleifera* mengandung tanin, saponin, fenol, alkaloid, dan phlobatannin.<sup>[6]</sup>

#### 3.2 Potensi *Moringa oleifera* sebagai Antibakteri

Gastroenteritis dapat terjadi akibat infeksi dari berbagai jenis bakteri seperti *Campylobacter*, *Escherichia coli*, *Salmonellae*, *Shigellae*, *Vibrio cholerae*, *Bacillus cereus*, dan masih banyak lagi. *Moringa oleifera* memiliki respon antibakteri tertentu yang dapat dipertimbangkan untuk mengatasi gastroenteritis bakteri. Berdasarkan hasil penelitian, fraksi metanol dari ekstrak biji *M. oleifera* dapat menghambat sensitivitas empat spesies bakteri yaitu *S. typhi*, *S. paratyphi*, *E coli* dan *B. cereus*. Aktivitas pada spesies bakteri target lebih rendah daripada gentamisin dan metroimidazole, yang merupakan antibiotik yang biasa digunakan.<sup>[8]</sup>

*Salmonella typhi* saat ini telah resisten terhadap antibiotik dengan target asam nukleat yaitu tetrasiklin. Tetapi biji *M. oleifera* dapat menghambat patogen tersebut. Demikian pula, spesies *Salmonella* yang resisten terhadap antibiotik dengan target dinding sel (vankomisin). Daun dan biji *M. oleifera* dapat menghambat patogen pada konsentrasi yang rendah 0,16 mg / 40 µL dan 0,15 mg / 40 µL.<sup>[12]</sup>

Ekstrak etanol, N-hexane, dan Ethyl acetat dari daun *M. oleifera* memiliki aktivitas antibakteri pada mikroorganisme *S. aureus*, *E. coli*, *S. typhi*, *Mucor*, *C. albican* yang dapat dilihat pada tabel 1. Ekstrak daun *M. oleifera* memiliki berbagai aktivitas dengan zona tertinggi 10 mm dengan ekstrak etil asetat. Ekstrak etanol menunjukkan zona hambat 9 mm pada *Staphylococcus*, *E. Coli* 4 mm, *Salmonella tiphy* 6 mm, *Mucor* 3 mm, dan *Candida* 3 mm. Ekstrak N-hexan tidak memiliki zona hambat (aktivitas) dengan *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*, tetapi menunjukkan zona hambat dengan *Salmonella tiphy* 4 mm, *Mucor* 2 mm, dan *Candida* 2 mm. Ekstrak etil asetat memiliki zona hambat pada semua organisme dengan *Staphylococcus aureus* dan *Salmonella tiphy* memiliki zona tertinggi 10 mm, diikuti oleh *Escherichia coli* 8 mm, *Candida albican* dan *Mucor* memiliki zona hambat paling sedikit 4 mm.<sup>[6]</sup> *Salmonella* dan *E. coli* merupakan patogen untuk gastroenteritis.

Flavonoid yang banyak ditemukan pada *M. oleifera* memiliki aktivitas antibakteri yaitu dengan menghambat sintesis asam nukleat dari bakteri, menghambat fungsi membran sel, dan menghambat metabolisme energi.<sup>[13]</sup> Cincin A dan B flavonoid menyebabkan asam basa nukleat bertumpuk sehingga menghambat pembentukan DNA dan RNA bakteri. Pada cincin B gugus hidroksil terletak di posisi 2',4' atau 2',6' dihidroksilasi dan pada cincin A terletak pada 5,7 dihidroksilasi keduanya berperan penting terhadap aktivitas antibakteri flavonoid. Hasil interaksi antara flavonoid dengan DNA bakteri juga dapat menyebabkan kerusakan permeabilitas dinding sel bakteri, mikrosom, dan lisosom. Flavonoid akan menghambat ikatan enzim ATPase dan phospholipase sehingga permeabilitas membran sel akan terganggu. Flavonoid juga akan membentuk senyawa dengan protein ekstraseluler terlarut yang akan mengakibatkan rusaknya membran sel bakteri sehingga fungsi membran sel terhambat dan senyawa intraseluler bakteri keluar.

Aktivitas antibakteri dari flavonoid lainnya yaitu dengan menghambat metabolisme energi. Flavonoid akan

menghambat penggunaan oksigen oleh bakteri. Flavonoid juga akan menghambat sitokrom C reduktase sehingga proses metabolisme terhambat.<sup>[14]</sup> Pada penelitian lainnya,

senyawa flavonoid mempunyai kerja menghambat enzim topoisomerase II pada bakteri yang dapat merusak struktur *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) bakteri dan menyebabkan kematian <sup>[15]</sup>.

**Tabel 2.** Zona Hambat (mm) dari bakteri patologis oleh ekstrak cairan dan ekstrak hidroalkohol pada biji

Strain	Konsentrasi ekstrak biji <i>M. oleifera</i> (%)										
	Ekstrak cairan					Ekstrak hidroalkohol					
	2.0	1.0	0.5	0.25	0.1 25	50	25	12.5	6.25	3.12	1.5 6
<i>S. aureus</i> 3	20	16	15	14	0	30	20	15	12	12	12
<i>T. typhimuri</i> um <sup>4</sup>	0	0	0	0	0	20	15	15	15	20	0
<i>V.cholera</i> e <sup>5</sup>	0	0	0	0	0	25	20	20	20	16	14

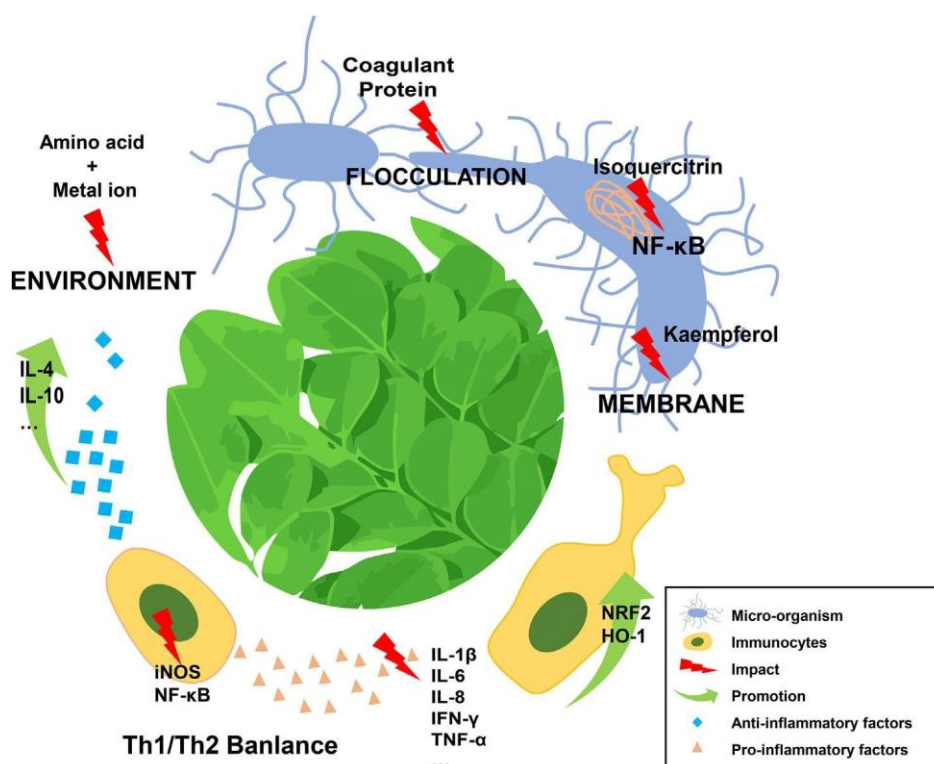
*M. oleifera* juga memiliki senyawa fenol yang memiliki aktivitas antibakteri dengan mendenaturasi protein sel. Fenol membentuk ikatan hidrogen bersama protein yang menyebabkan struktur protein rusak dan mempengaruhi permeabilitas dinding sel dan membran sitoplasma, dikarenakan protein menyusun keduanya, setelah itu akan menyebabkan tidak seimbangnya makromolekul dan ion dalam sel, sehingga mengakibatkan sel menjadi lisis.<sup>[14]</sup>

Senyawa tanin memiliki aktivitas antibakteri dengan menghambat *reverse transcriptase enzyme* dan DNA topoisomerase sehingga tidak dapat membentuk sel bakteri, juga memiliki kemampuan untuk menginaktifkan adhesin sel bakteri, menginaktifkan enzim, serta mengganggu transport protein pada lapisan dalam sel. Senyawa ini menargetkan polipeptida dinding sel tempat dimana pembentukan dinding sel menjadi kurang sempurna yang menyebabkan sel bakteri mati karena lisis yang disebabkan oleh tekanan osmotik ataupun fisik. Mikroorganisme yang tumbuh pada kondisi aerobik memerlukan zat besi untuk beragam fungsi, salah satunya yaitu reduksi prekursor ribonukleotida DNA. Tidak hanya itu, tanin memiliki

kemampuan mengikat ion besi yang kuat. Hal ini menyebabkan *reverse transcriptase enzyme* dan DNA topoisomerase terhambat, sehingga tidak dapat membentuk sel bakteri.<sup>[14]</sup>

Senyawa saponin memiliki permukaan deterjen yang dapat menurunkan tegangan permukaan dinding sel bakteri sehingga menyebabkan kerusakan membran sel bakteri yang sangat mengganggu, akibatnya saponin akan menurunkan tegangan permukaan dinding sel bakteri dan merusak permeabilitas membran sel yang sangat mengganggu kelangsungan hidup bakteri. Saponin dapat berdifusi melalui membran luar dan dinding sel yang rentan yang akan meningkatkan membransitoplasm dan mengakibatkan sitoplasma bocor keluar dari sel sehingga mengakibatkan kematian sel.<sup>[14]</sup>

Aktivitas antibakteri pada senyawa alkaloid dapat terjadi dengan cara mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak sempurna, yang selanjutnya akan menyebabkan kematian dari sel bakteri.<sup>[16]</sup> Mekanisme lain antibakteri alkaloid yaitu komponen alkaloid diketahui sebagai interkelator DNA dan menghambat enzim topoisomerase sel bakteri.<sup>[14]</sup>



**Gambar 1.** Diagram Skematik *Moringa oleifera* dalam menangani gangguan kekebalan

Tidak hanya itu, pada *M. oleifera* juga ditemukan senyawa lainnya yang memiliki aktivitas antibakteri, yaitu steroid. Aktivitas steroid berkaitan dengan membran lipid dan sensitivitas atas komponennya yang mengakibatkan kebocoran liposom. Senyawa ini dapat berinteraksi dengan membran fosfolipid sel dengan sifat permeabel terhadap senyawa-senyawa lipofilik yang mengakibatkan integritas membran menurun dan morfologi membran sel berubah sehingga sel akan rapuh dan lisis.<sup>[14,17]</sup>

Pada penelitian yang telah dilakukan lainnya dikatakan bahwa senyawa kimia yang terkandung senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, dan fenol yang juga dapat menghambat aktivitas bakteri.<sup>[18]</sup> Berdasarkan hasil penelitian ekstrak air daun *M. oleifera* terhadap bakteri *Salmonella enteritidis* secara in vitro yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak air daun *M. oleifera* memiliki potensi sebagai antibakteri terhadap *S. enteritidis*.<sup>[15]</sup>

Pada penelitian Tiania dan Krystyna menyebutkan bahwa ekstrak air dari biji *M. oleifera* memiliki aktivitas

antibakteri terhadap *S. aureus*, dengan konsentrasi hambat minimal 0,25% dari ekstrak (Tabel 2). Ekstrak hidroalkohol memberikan efek antibakteri lebih efektif dengan menghambat pertumbuhan tiga spesies bakteri yaitu *S. aureus*, *S. typhimurium*, dan *V. cholerae* (Tabel 2).<sup>[19]</sup>

### 3.3 Potensi *Moringa oleifera* sebagai Antiinflamasi

Infeksi bakteri gastroenteritis dapat menyebabkan inflamasi. Inflamasi menunjukkan keterlibatan neutrofil dan leukosit polimorfonuklear lainnya yang bersifat bakterisidal, tetapi juga dapat merusak epitel usus dan menyebabkan diare berdarah. Pada *C. jejuni* inflamasi merusak epitel saluran pencernaan.<sup>[20,21]</sup> Peningkatan jumlah *E. coli* pada gastrointestinal selanjutnya akan menyebabkan infeksi dan menimbulkan inflamasi. *E. coli* akan menginduksi sel T regulator (sel Treg) yang dimediasi oleh mediator kimia seperti IL-10, ICOS, dan butyrate, proliferasi Sel T regulator akan menyebabkan diare.<sup>[22]</sup> Infeksi *S. typhi* terjadi dengan menyerang epitel usus, ia bertemu dengan makrofag di dalam



jaringan limfoid yang berhubungan dengan usus. Interaksi antara Salmonella dan makrofag menyebabkan perubahan ekspresi sejumlah gen inang, seperti yang mengkode sitokin pro-inflamasi (termasuk IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\beta$ , INF, GM-CSF), reseptor, molekul adhesi dan mediator antiinflamasi.[23]

Berdasarkan beberapa penelitian ditemukan bahwa ekstrak *M. oleifera* memiliki efek antiinflamasi. Ekstrak biji *M. oleifera* yang diperkaya isothiocyanate memiliki aktivitas antiinflamasi ditunjukkan dengan penurunan edema kaki tikus yang diinduksi karagenan (33% pada 500 mg / kg MIC-1) sebanding dengan aspirin (27% pada 300 mg / kg). Aktivitas antiinflamasi terjadi pada makrofag murine yang distimulasi LPS dengan menurunkan produksi NO dan ekspresi gen inflamasi (iNOS, IL-1 $\beta$ , dan IL-6).[24] Pada penelitian lainnya disebutkan aktivitas antiinflamasi dievaluasi dengan menentukan produksi oksida nitrat (NO) dalam sel makrofag RAW264.7. Kelompok yang diberi ekstrak daun *M. oleifera* pada konsentrasi 100 g / mL memberikan produksi NO lebih rendah dibandingkan dengan aspirin. Sebaliknya, ekstrak biji *M. oleifera* dengan konsentrasi yang sama menghasilkan produksi NO lebih tinggi dari aspirin, tetapi tanpa perbedaan yang nyata. Dengan demikian, ternyata ekstrak daun *M. oleifera* memiliki potensi antiinflamasi yang lebih baik dibandingkan bijinya.[25]

Dalam studi lain, efek antiinflamasi ekstrak daun *M. oleifera* dan komponen aktifnya (quercetin) diselidiki pada tikus yang diberi diet tinggi lemak. Hasil penelitian menunjukkan bahwa perlakuan jangka pendek ekstrak *M. oleifera* dan quercetin menghambat pelepasan TNF- $\alpha$ , IL-6 dan ekspresi *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B), iNOS, IFN- $\gamma$  dan protein C-reaktif pada mencit yang diberi diet tinggi lemak dibandingkan dengan tikus yang diberi pakan diet tinggi lemak.[26] Pada penelitian lain ditemukan bahwa *M. oleifera* dapat menghilangkan produksi faktor makrofag turunan monosit, seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IL-8. *M. oleifera* menggunakan beberapa efek terkait kekebalannya terutama melalui

penghilangan patogen secara langsung atau memodulasi keseimbangan mediator pro dan antiinflamasi yang dilepaskan dari berbagai jenis sel kekebalan dengan mengatur aktivitas jalur pensinyalan, seperti jalur NF- $\kappa$ B (Gambar 16)[27]

### 3.4 Potensi *Moringa oleifera* sebagai antiulkus

Ekstrak etanol dari *M. oleifera* ditemukan memiliki efek antiulkus. Dalam penelitian Manoj dkk, pemberian ekstrak etanol *M. oleifera* terhadap gastric ulcer pada tikus albino wistar menunjukkan adanya perbaikan. *M. oleifera* dapat mengurangi keasaman bebas, keasaman total, dan indeks ulkus lebih baik daripada kelompok kontrol yang diberi omeprazole (30 mg / kg, p.o.) dan garam (NaCl, 0,9%).[28]

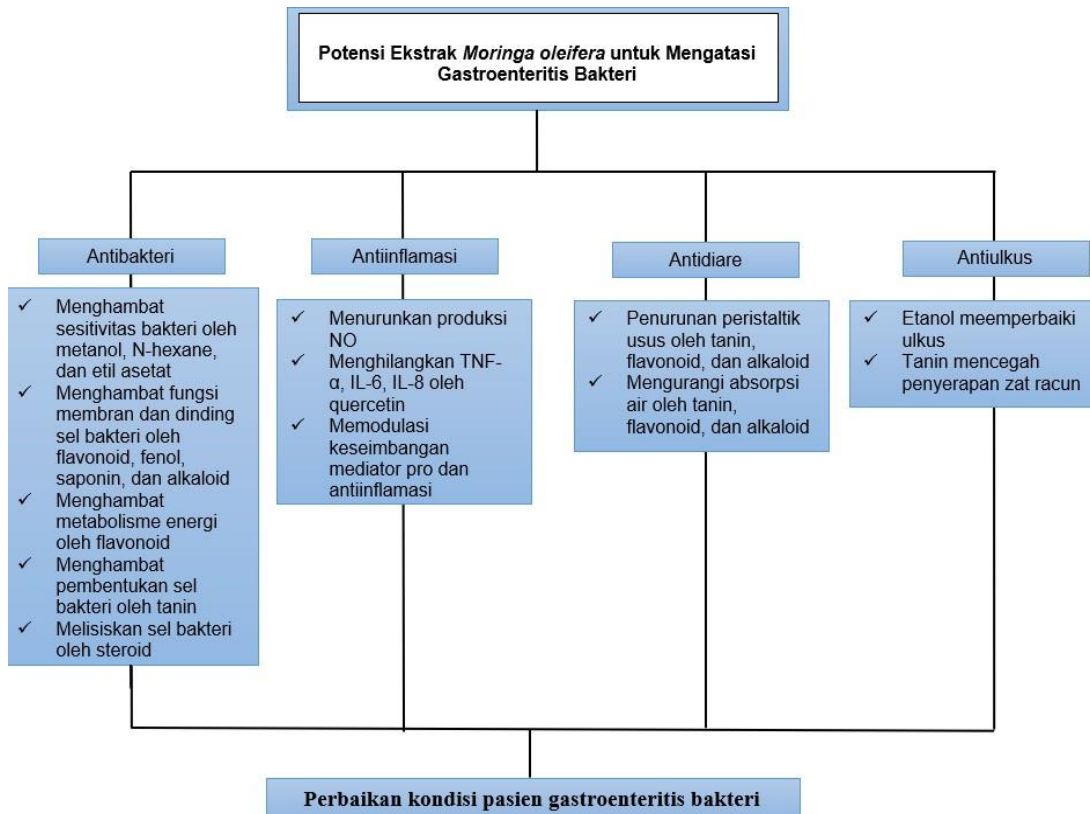
Tanin juga diketahui memiliki aktivitas antiulkus dengan mempengaruhi integritas dari membran mukosa dan membentuk lapisan film pelindung untuk mencegah penyerapan zat racun.[29]

### 3.5 Potensi *Moringa oleifera* sebagai Antidiare

*Vibrio cholerae* ketika mencapai usus, ia didorong oleh satu flagel yang berselubung kemudian menembus penghalang lendir untuk menempel pada mukosa usus halus. *V. cholerae* akan menginvasi usus halus bagian tengah ke usus halus bagian distal, di mana ia membentuk mikrokoloni di kriptus vili. Semua strain *V. cholerae* penyebab kolera menyimpan regulasi ToxR dan menyekresi TCP (*toxin-coregulated pilus*) serta CT. TCP pada pilus tipe IV yang diperlukan untuk kolonisasi dari *V. cholerae*. CT terdiri dari satu subunit A katalitik enzimatis (CtxA) dan pentamer dari subunit B (CtxB). Pentamer subunit B mengikat monosialogangliosida GM1 melalui reseptor permukaan sel pada permukaan apikal epitel. Toksin itu endositosis, dan CtxA keluar dari endosom untuk ribosilasi siklase adenil yang diatur oleh G-protein pada membran basolateral sel. Hal ini menyebabkan hilangnya klorida (Cl<sup>-</sup>) dan sekresi cairan masif ke dalam usus kecil, diare yang dihasilkan oleh *V.*



*cholerae* merupakan sarana penularan.<sup>[30]</sup>



Gambar 2. Kerangka Kerja Ekstrak Daun dan Biji *Moringa oleifera*

Ekstrak *M. oleifera* mengandung senyawa tanin, flavonoid, dan alkaoid yang memiliki efek antidiare. Tanin, flavonoid dan terpenoid mengurangi peristaltik usus dengan memblokir reseptor muskarinik serta bekerja pada reseptor  $\mu$  opioid di otot-otot usus halus. Tanin juga mendenaturasi protein protein di mukosa usus, serta menyebabkan pori-pori dan selaput lendir usus menyempit. Aksi ini dapat mengurangi absorpsi air oleh usus. Peran yang berbeda dari flavonoid dan etanol memiliki peran yang berbeda dalam menahan motilitas usus.<sup>[31]</sup>

Berdasarkan penjelasan di atas, ekstrak daun dan biji *M. oleifera* memiliki potensi yang baik untuk membantu mengatasi gastroenteritis yang disebabkan oleh bakteri (Gambar 2'). Pemanfaatan ekstrak daun dan biji *M. oleifera* akan sangat bermanfaat mengingat mudahnya *M. oleifera* hidup di daerah tropis serta kepercayaan

masyarakat kepada pengobatan alternatif herbal yang masih tinggi.

4. SIMPULAN

Ekstrak daun dan biji *M. oleifera* memiliki potensi antibakteri, antiinflamasi, antiulkus, dan antidiare yang baik untuk terapi gastroenteritis bakteri. Sifat antibakteri lebih banyak ditemukan pada ekstrak biji *M. oleifera*. Sedangkan sifat antiinflamasi, antiulkus, dan antidiare lebih banyak ditemukan pada ekstrak daun *M.oleifera*. Namun pembuatan ekstrak dengan kandungan aktif tertentu menjadi tantangan tersendiri dalam pemanfaatan potensi daun dan biji *M. oleifera*. Berdasarkan tinjauan pustaka ini dapat dilakukan penelitian lebih lanjut terkait efek terapi dari ekstrak biji dan daun *Moringa oleifera* yang diujikan secara klinis.

## 5. SARAN

Diharapkan dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kandungan dan efek terapi dari ekstrak biji dan daun *Moringa oleifera* yang diujikan secara klinis, sehingga nantinya ekstrak ini benar-benar dapat dijadikan sebagai terapi alternatif bagi penderita gastroenteritis bakteri.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Abdul Sattar S, Singh S. Bacterial Gastroenteritis. In: StatPearls. Treasure Island; 2020.
2. Anggraini M, Aviyanti D, Saputri DM. PHBS yang Buruk Meningkatkan Kejadian Diare. J Kedokt Muhammadiyah. 2014;3(1):1–6.
3. Kementerian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2019. 2020. 1–487 p.
4. Kementerian Kesehatan RI. Situasi Diare di Indonesia. 2011. 1–44 p.
5. Kementerian Kesehatan RI. Peningkatan Pelayanan Kefarmasian dalam Pengendalian Resistensi Antimikroba. 2017. p. 1–6.
6. Ojiano EN. Phytochemical Analysis and Antimicrobial Screening Of Moringa Oleifera Leaves Extract. International J Eng Sci. 2014;3(3):32–5.
7. Razis AFA, Ibrahim MD, Kntayya SB. Health Benefits of Moringa oleifera. Asian Pacific J Cancer Prev. 2014;15(20):8571–6.
8. Dongmo, Nganso, Nkwengoua, Boda, Voundi, Etoa, et al. In-vitro Testing of Extracts and Fractions From two Cameroonian Medical Plants on Bacteria Gastroenteritis. Am J Phytomedicine Clin Ther. 2015;3(09):575–88.
9. Sultana S. Nutritional and functional properties of Moringa oleifera. elsevier. 2020;8(100061):1–6.
10. Idris A, Abubakar U. Phytochemical and antibacterial investigations of moringa (*Moringa oleifera*) leaf extract on selected bacterial pathogens. J Microbiol Antimicrob. 2016;8(5):28–33.
11. Paikra BK, Dhongade HKK, Gidwani B. Phytochemistry and Pharmacology of Moringa oleifera Lam. J Pharmacopuncture. 2017;20(3):194–200.
12. Chelliah R, Ramakrishnan RS, Usha A. Nutritional quality of Moringa oleifera for its bioactivity and antibacterial properties. Int Food Res J. 2017;24(2):825–33.
13. Hendra R, Ahmad S, Sukari A, Shukor MY, Oskoueian E. Flavonoid Analyses and Antimicrobial Activity of Various Parts of Phaleria macrocarpa (Scheff.) Boerl Fruit. Int J Mol Sci. 2011;12(6):3422–31.
14. P. Rijayanti R, Luliana S, F. Trianto H. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Mangga Bacang (*Mangifera foetida* L) Terhadap *Staphylococcus aureus* Secara In Vitro. J Mhs PSPD FK Univ Tanjungpura. 2014;1(1):1–18.
15. A. Yudistira F, Murwani S, Trisunuwati P. Potensi antimikroba ekstrak air daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap *Salmonella enteritidis* (sp-1-pkh) secara in vitro. Universitas Brawijaya; 2013.
16. Darsana IGO, Besung INK, Mahatmi H. Potensi Daun Binahong (*Anredera Cordifolia* (Tenore) Steenis) dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri *Escherichia Coli* secara In Vitro. Indones Med Veterinus. 2012;1(3):337–51.
17. Suresh M, K BR, B S. In Vitro Evaluation of Antibacterial Activity of Five Indigenous Plant Extract Against Five Bacterial Pathogens of Human. Int J od Pharm Pharm Sci. 2013;5(Suppl 4):679–84.
18. Pandey AK, Pandey RD, Tripathi PK, Gupta P, Haider J, Bhatt S, et al. Moringa Oleifera Lam. (Sahijan) - A Plant with a Plethora of Diverse Therapeutic Benefits: An Updated Retrospection. Med Aromat Plants. 2012;1(1):1–8.
19. Maria de Andrade T, Gorlach- Lira K. Antibacterial activity of the white lily Moringa oleifera seed extract and its use in water treatment. Brazilian J Biol Sci. 2018;5(11):699–707.

20. Costa D, Iraola G. Pathogenomics of Emerging *Campylobacter* Species. *Am Soc Microbiol.* 2019;32(4):1–24.
21. Burnham PM, Hendrixson DR. *Campylobacter jejuni*: collective components promoting a successful enteric lifestyle. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(9):551–65.
22. Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Am Gastroenterol Assoc.* 2017;152(2):327-339.E4.
23. Si S, A S, A A. Typhoidal and non-typhoidal *Salmonella* infections in Africa. *SpringerLink.* 2016;35(12):1913–22.
24. Jaja-chimedza A, L.Graf B, Simmler C, Kim Y, Kuhn P, F.Pauli G, et al. Biochemical characterization and anti-inflammatory properties of an isothiocyanate-enriched moringa (*Moringa oleifera*) seed extract. *plos Digit Heal.* 2017;12(8):e0182658.
25. Xu Y-B, Chen G-L, Guo M-Q. Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of the Crude Extracts of *Moringa oleifera* from Kenya and Their Correlations with Flavonoids. *MDPI.* 2019;8(8):296.
26. Das N, Sikder K, Bhattacharjee S, Majumdar SB, Ghosh S, Majumdar S, et al. Quercetin alleviates inflammation after short-term treatment in high-fat-fed mice. *Food Funct.* 2013;4(6):889–98.
27. Kooltheat N, Sranujit RP, Luetragoon T, Yuchat M. *Moringa oleifera* Lam. leaves extract reduces human T-cell hyporesponsiveness and dna damage induced by oxidative stress. *Int J Res Ayurveda Pharm.* 2017;8(2):84–90.
28. Choudhary MK, Bodakhe SH, Gupta SK. Assessment of the Antiulcer Potential of *Moringa oleifera* Root-Bark Extract in Rats. *J Acupunct Meridian Stud.* 2013;6(4):214–20.
29. Robiyanto R, Marsela M. Potensi antiulser seduhan serbuk buah mengkudu dan kulit daun lidah buaya terhadap gambaran makroskopik lambung. *J Pendidik IKIP PGRI.* 2018;16(2):182–95.
30. Well AA, Becker RL, Harris JB. *Vibrio cholerae* at the Intersection of Immunity and the Microbiome. *Am Soc Microbiol.* 2019;4(6):1–16.
31. Fauzi R, Fatmawati A, Emelda. Efek Anti diare Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) Pada Mencit Putih Jantan. *Pharm J Indones.* 2020;6(1):35– 9.

## ANALISIS *HUMAN UMBILICAL CORD MESENCHYMAL STEM CELLS* SEBAGAI TERAPI YANG MENJANJIKAN DALAM MENGATASI BADAI SITOKIN PADA PASIEN COVID-19

Sanjaya Winarta,<sup>1</sup> Megan Janice Nawing,<sup>1</sup> Rivaldo Go,<sup>1</sup>

Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

### ABSTRAK

**Korespondensi:**

Megan Janice Nawing

**Email Korespondensi:**

megan\_janice@yahoo.com

**Riwayat Artikel**

Diterima: 15 Agustus 2021  
Selesai revisi: 8 November 2021

**DOI :**

10.53366/jimki.v9i3.464

**Pendahuluan:** Covid-19 merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) yang menyebabkan terjadinya pandemi. Salah satu komplikasi dari penyakit ini adalah *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) yang disebabkan oleh badai sitokin. Saat ini, perawatan untuk pasien Covid-19 dengan ARDS hanya bersifat simptomatik dan memiliki banyak kelemahan. Oleh karena itu, agen terapeutik yang baru untuk mengatasi Covid-19 masih dibutuhkan. Tinjauan literatur ini dibuat untuk mengetahui potensi *human umbilical cord mesenchymal stem cells* (hUC-MSCs) sebagai agen terapi baru bagi pasien Covid-19.

**Metode:** Tinjauan literatur ini dibuat berdasarkan artikel dari beberapa *database* medis seperti NCBI Pubmed, Elsevier, dan Google Scholar, dengan pencarian kata kunci "ARDS", "Covid-19", "Badai Sitokin", "hUC-MSCs", dan "Sel Punca".

**Pembahasan:** Didapatkan 5 jurnal utama yang berkorelasi dengan tujuan pembuatan tinjauan literatur ini yang kemudian dianalisis secara sistematis. Badai sitokin merupakan respon imun yang berlebihan disebabkan oleh peningkatan sitokin proinflamasi yang dapat menyebabkan kerusakan pada organ terutama pada paru-paru. Di sisi lain, hUC-MSCs merupakan sel punca mesenkimal yang berasal dari tali pusat manusia yang dapat mengatasi badai sitokin pada pasien Covid-19 dengan mengurangi sitokin proinflamasi, meningkatkan konsolidasi inflamasi paru, meningkatkan indeks oksigenasi, dan meningkatkan waktu pemulihan.

**Simpulan:** hUC-MSCs berpotensi menjadi agen terapeutik yang menjanjikan untuk mengatasi infeksi Covid-19.

**Kata Kunci:** ARDS, Badai Sitokin, COVID-19, hUC-MSCs, dan Sel Punca

# THE ANALYSIS OF HUMAN UMBILICAL CORD MESENCHYMAL STEM CELLS AS A PROMISING THERAPY IN OVERCOMING CYTOKINE STORM IN COVID-19 PATIENTS

## ABSTRACT

**Background:** COVID-19 is an infectious disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) that was recently characterized as a pandemic. One of the complications of this disease is Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) which is caused by cytokine storm. Current treatments for COVID-19 with ARDS are only symptomatic and have many weaknesses. Therefore, new therapeutic agent for COVID-19 is still needed. This literature review is made to determine the potential of human umbilical cord mesenchymal stem cells (hUC-MSCs) as a novel therapeutic agent in COVID-19 patients.

**Methods:** This literature review is based on articles from several medical databases such as NCBI Pubmed, Elsevier, and Google Scholar, with the keywords used are "ARDS", "COVID-19", "Cytokine Storm", "hUC-MSCs", and "Stem cell".

**Discussion:** There are 5 major studies that correlate with the aim of this literature which were analyzed systematically. Cytokine storm is an excessive immune response caused by the increase of proinflammatory cytokines that can cause organ injury, especially in the lung. On the other hand, hUC-MSCs, a mesenchymal stem cell derived from human umbilical cord, can overcome the cytokine storm in COVID-19 patients by reducing the proinflammatory cytokine, improving lung inflammatory consolidation, increase oxygenation index and increasing the recovery time.

**Conclusion** hUC-MSCs have the potential to become a promising therapeutic agent to overcome the COVID-19 infection.

**Keywords:** ARDS, COVID-19, Cytokine Storm, hUC-MSCs, and Stem cell

## 1. INTRODUCTION

Corona Virus Disease (COVID-19) is an infectious disease caused by the newly discovered corona virus, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). This virus's transmission is human-to-human contamination by droplets from coughing and sneezing. The World Health Organization (WHO) on April 27, 2021 reported 147 million confirmed cases and 3 million deaths due to COVID-19. In Indonesia, 1.6 million confirmed cases were reported and 44 thousand deaths due to COVID-19 with a Case Fatality Rate (CFR) of 2.72%. COVID-19 has been declared as a pandemic since March 12, 2020 and has received special attention, especially in preventing transmission and developing better therapies for COVID-19 patients.<sup>[1]</sup>

Current therapy for COVID-19 patients, especially with life-threatening acute respiratory distress syndrome (ARDS), can only be treated supportively

with oxygen, sepsis, and infection therapy. The available antiviral agents only target the viral replication cycle such as camostat mesylate, favipiravir and remdesivir.<sup>[2,3]</sup> The current therapy is not yet optimal, have many side effects, and still require research to find therapeutic innovations in COVID-19 management, especially in cases of ARDS. ARDS is caused by a cytokine storm, an excessive immune response which is marked by the increase of inflammatory cytokine and chemical mediators production, due to viral infection. This condition can cause dysfunction and destructions in the lungs resulting in systemic disturbances that can lead to death if not treated promptly.<sup>[4]</sup>

Recently, many studies have investigated the use of mesenchymal stem cells (MSCs), a non-hematopoietic multifunction stem cell which can be isolated from bone marrow, adipose tissue, placental tissue, the umbilical cord, etc., as an immunomodulatory



therapy for COVID-19. It works by reducing the inflammatory responses of COVID-19 cytokine storm.<sup>[5,6]</sup> One of the MSCs that is most clinically tested in COVID-19 patients is human umbilical cord mesenchymal stem cells (hUC-MSCs). Therefore, this literature review is made to analyze the potential of hUC-MSCs as a promising immunomodulatory treatment to reduce the risk of morbidities and mortalities of COVID-19 disease.

## 2. METHODS

This literature review is made by literature study method by collecting various valid references about the potential of human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (hUC-MSCs) as a therapeutic agent for COVID-19 infection. The keywords that are used are ARDS, COVID-19, cytokine storm, hUC-MSCs, novel therapy, and stem cell. The studies used as references for this literature review are from valid scientific databases such as NCBI pubmed, Elsevier, and Google Scholar. All references that are used were published within the last 10 years. Studies that are used in this literature review are studies that meet the following inclusion criteria: 1) Contain the keywords used in this literature review; 2); Can be accessed; and 3) Published within the last 10 years. The information collected is analyzed systematically with the method of approach to the problems related with the topic of the study. The reference method used in this literature review is in the Vancouver reference style method.

## 3. DISCUSSION

### 3.1 Cytokine Storm

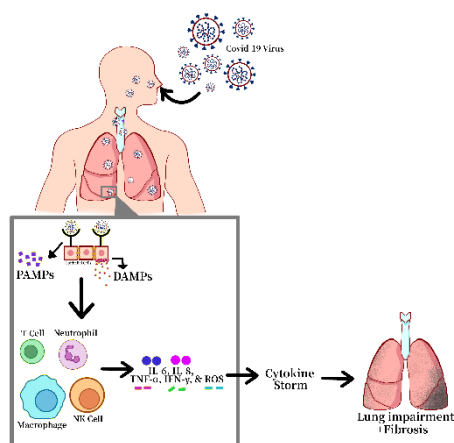
Cytokine storm is an excessive immune condition resulting from significant elevation of serum proinflammatory cytokines level such as interleukin (IL) 6, IL-8, tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) , as an innate immune response of viral infection.<sup>[7-10]</sup> Cytokine storm not only eliminate pathogen microorganism, but could also cause lung tissue injury, multiple organ failure, and could aggravate the prognosis of COVID-19 patient.<sup>[8]</sup> The mechanism of cytokine storm in COVID-19 infection begins with the release of Damage-Associated

Molecular Patterns (DAMPs) and Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) from infected body cells. It then triggers the activation of antiviral response through the activation of innate and adaptive immune system, such as the activation of macrophages, neutrophils, natural killer (NK) cells, and T cells. These cells then produce cytokines such as TNF- $\alpha$  and IL-6, which plays a role in increasing the body's inflammatory response and inducing the formation of nitric oxide (NO) synthetase.<sup>[9,10]</sup>

The activated T cells will also induce the secretion of TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ , that acts as a positive feedback in increasing the body's inflammatory response. Neutrophils will also produce Reactive Oxidative Species (ROS) which played a role in killing the COVID-19 pathogen. The elevated circulating proinflammatory cytokines and the highly aggressive immune response to this cytokine storm can cause excessive infiltration of the inflammatory cells and cause lung injury to ARDS. This can lead to a decrease in body oxygen saturation and cause the increase of mortality and morbidity in COVID-19 patients.<sup>[8-10]</sup> The illustration of how cytokine storm happens can be seen in figure 1.

Injury to the alveolar epithelial cells was the main cause of ARDS COVID-19 patients.<sup>[11]</sup> ARDS prevents lung from filling up with air and then causes hypoxemia. Hypoxemia will end up become hypoxia, a main cause of mortality in patients with severe COVID-19 infections. Hypoxia will affect human body systemically and could cause multiple organs destruction.<sup>[12]</sup> So, it is necessary to increase patient's oxygenation index faster to prevent further damage to other body organs.





**Figure 1.** The mechanism of cytokine storm.

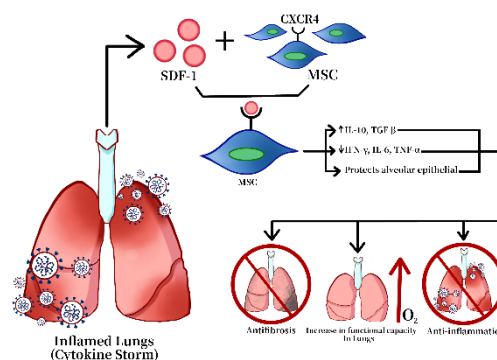
### 3.2 Mesenchymal Stem Cells (MSCs)

Mesenchymal Stem Cells (MSCs) are multipotential stem cells obtained from several parts of the body, such as the umbilical cord, infrapatellar or abdominal fat pat, amniotic fluid, wharton's jelly stem cells, and etc. [13] One of the MSCs that have been widely tested clinically in COVID-19 patients is human umbilical cord mesenchymal stem cells (hUC-MSCs).

Various studies have found that MSCs have an effect on autoimmune diseases to inflammatory diseases and fibrosis of the lungs. Research on the anti-inflammatory and lung antifibrosis effects of MSCs has attracted attention especially in its use as an intervention for cytokine storm therapy in COVID-19 patients, especially those with ARDS. [14] After the MSC's are administrated, these stem cell will move to the organs that experience inflammation (homing), by binding to stromal derived factor 1 (SDF-1), a cytokine that are released by inflammatory organs. SDF-1 will bind the CXCR4 receptor in the MSCs. [15] MSC is a type of stem cell that can evade the body's immune system because it does not express major histocompatibility complex class 2 (MHC-2) on its surface, and it doesn't have co-stimulator factor such as CD40, CD60, and CD86. [16] The effect of MSCs in overcoming cytokine storm involves various mechanisms like suppression of the immune system by increasing anti-inflammatory cytokines such as tumor growth factor (TGF $\beta$ ) and IL-10, lower the level of pro-inflammatory

cytokines such as IFN- $\gamma$ , IL-6, and TNF- $\alpha$ , and protects the alveolar epithelium. [14]

A study conducted by Shu *et al* in 2020 shows improvement in COVID-19 patients CT lung image marked by the decrease in lung lesions after MSC intervention. The mechanism of MSC in improving lung function involve the process of repairing the microenvironment of lung, repairing pulmonary epithelial cells, and preventing the occurrence of pulmonary fibrosis. [14,17] The illustration of how hUC-MSCs work can be seen in figure 2.



**Figure 2.** How hUC-MSCs work.

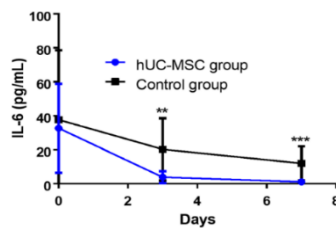
Ethical use of MSCs has been granted permission by various ethical institutions such as the Western Institutional Review Board, UHS/JHS Human Subject Research Office/Institutional Review Board and is free of ethical issues. [18] There also have been many studies that found the use of MSCs can increase the recovery time of COVID-19 patients which then increase the survival rate of these patients. [14]

The various mechanisms by MSCs in overcoming cytokine storms and free of ethical issues showed that hUC-MSCs as one of the MSCs are promising innovative therapeutic agent in the treatment of COVID-19 patients.

### 3.3 The Effect of human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (hUC-MSCs) in Laboratory Profiles (Pro-And Anti- Inflammatory Cytokines)

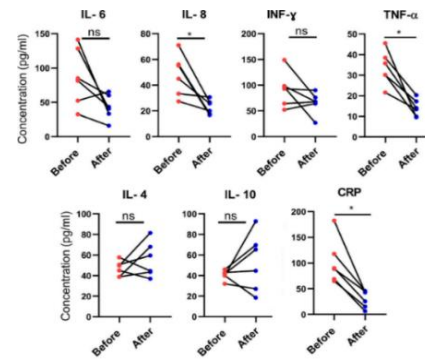
In 2020, Shu *et al* did a research to observe the effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells (hUC-MSCs) on the level of IL-6 in severe COVID-19 patients with ARDS. The patients were randomly divided into two groups. Twelve patients were divided into

intervention group and 29 patients were divided into control group. The intervention group from this research was given the stem cells intravenously  $2 \times 10^6$  cells/Kg, antiviral drugs, and glucocorticoids, while the control group was only given antiviral drugs and glucocorticoid. The hUC-MSCs were given in one hour (35 drops/ minute) for 14 days. The patients were evaluated gradually. This research shows significant reduction of IL-6 levels after 7 days of therapy in the intervention group compared with the control group as we can see in graphic 1.<sup>[17]</sup>



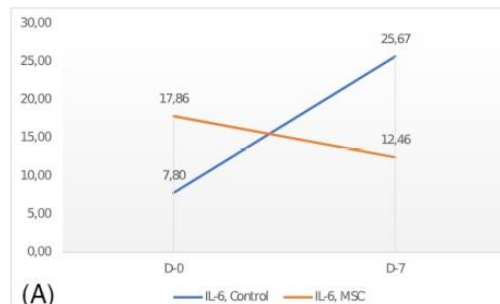
**Graphic 1.** The Effect of hUC-MSCs on IL-6 Profile.<sup>[17]</sup>

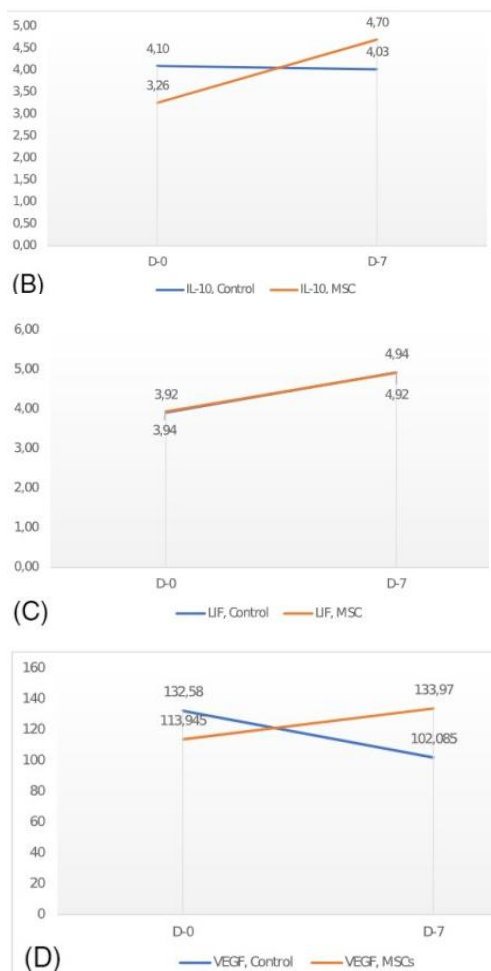
A study by Hashemian *et al* in 2021, also discovered that the administration of hUC-MSCs could also reduce several proinflammatory cytokine, such as IL-6, IL-8, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , increase multiple anti-inflammatory cytokines, such as IL-4 and IL-10, and also reduce C-Reactive Peptide (CRP) that acts as an acute phase reactants significantly which contribute to the cytokine storm on COVID-19 patient. This research was done in 11 severe COVID-19 patients with ARDS. Each patients received the hUC-MSCs at a dose of  $600 \times 10^6$  which were divided into three doses and standard medication based on their individual condition. The stem cells were administered intravenously every day for 30-45 minutes (50 drops/ minute) The result of the research can be seen in graphic 2.<sup>[7]</sup>



**Graphic 2.** The Effect of hUC-MSCs on Another Lab Profiles.<sup>[7]</sup>

Another study conducted by Dilogo *et al.*, used hUC-MSCs given to the experimental group (critically ill patients who were confirmed positive for RT-PCR) with a single intravenous infusion dose of  $1 \times 10^6$  /kilogram body weight in 100 mL of 0.9% saline solution. The results of laboratory biomarker measurements showed a significant decrease in the trend of the pro-inflammatory cytokine IL-6 (graphic 3A) and an increase of the anti-inflammatory cytokine IL-10 (graphic 3B) in the intervention group after hUC-MSCs administration was given. In addition, there is an increase in leukemia inhibitory factor (LIF) (graphic 3C) which has a repair and regeneration effect on type 2 alveolar epithelium, and inhibits the effect of T-lymphocytes CXCR3+CD4+, CXCR3+CD8+, and CXCR3+CD56 cells that play a role in the occurrence of cytokine storms. Another effect of hUC-MSCs administration in the experimental group was a decrease in CD8-CXCR3 and CD56-CXCR56 cells and an increase in vascular endothelial growth factor (VEGF) (graphic 3D), an angiogenic factor which plays role in recovery from lung damage.<sup>[19]</sup>



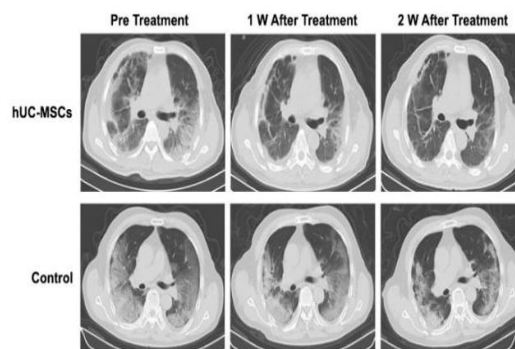


**Graphic 3.** The Effect of hUC-MSCs on IL-6 profile (A), IL-10 profile (B), LIF profile (C), and VEGF profile (D).<sup>[19]</sup>

### 3.4 The Effect of human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (hUC-MSCs) in Clinical Aspects

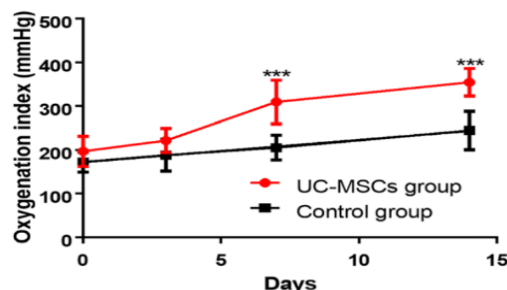
#### 3.4.1 The Effect of hUC-MSCs on Inflammatory Consolidation Computed Tomography Imaging and Oxygenation Index in COVID-19 Patients

The research that Shu *et al* conducted in 2020 also showed better inflammatory consolidation reduction 2 weeks after treatment shown on computed tomography lung images in hUC-MSCs group patients compared with the control group as we can see in figure 1.<sup>[17]</sup>



**Figure 3.** The comparison of inflammatory consolidation reduction showed on Computed Tomography Image in hUC-MSCs and control group.<sup>[17]</sup>

This research also showed that the time for patients' oxygenation index, assessed by arterial blood gas analysis, that is needed to return to the normal range was faster in the intervention group compared to the control group after fifteen days of treatment as we can see in graphic 3.<sup>[17]</sup>

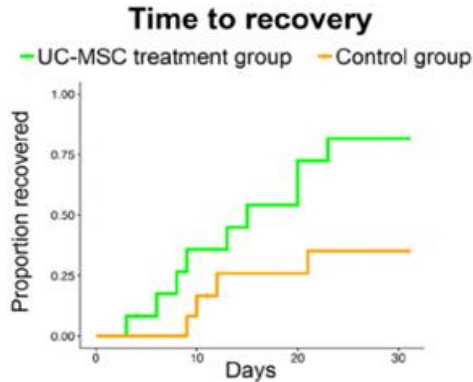


**Graphic 4.** The increase of oxygenation Index in hUC-MSCs group.<sup>[17]</sup>

#### 3.4.2 The Effect of hUC-MSCs on Recovery Time in COVID-19 Patients

According to a study conducted by Lanzoni *et al* in 2020 with a total of 24 severe COVID-19 with ARDS patients. The patients were divided into two groups, twelve for intervention group and twelve for control group. The intervention group were given hUC-MSCs with standard treatment and the control group only get standard treatment. This research used a total cell dose of  $100 \pm 20 \times 10^6$  hUC-MSCs per infusion in two dose that are infused intravenously to the intervention group. The therapeutic use of hUC-MSCs in this study shows an increase the recovery time of the intervention group faster than the control

group which was only given a placebo ( $P=0,307$ ). The comparison of the recovery time from the intervention group and control group can be seen in graphic 4.[14]



**Graphic 5.** The increase of recovery time in hUC-MSCs treatment group.[14]

### 3.5 The Effect of human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (hUC-MSCs) on Patient Mortality and Survival Rate.

A study conducted by Dilogio et al, with a single intravenous infusion dose of  $1 \times 10^6$ /kilograms body weight in 100 mL of 0.9% saline solution to 40 critically-ill patients who were confirmed positive of RT-PCR test without comorbidities showed a mortality rate of 65% (26 patients) and survival rate of 35% (14 patients). Of the 14 patients who experienced recovery, 10 patients came from the hUC-MSCs intervention group, and only 4 patients came from the control group. This shows that the administration of hUC-MSCs gives a 2.5 times higher survival rate. The hUC-MSCs test in patients with comorbidities showed a 4.5x increase in survival rate in the intervention group (9 patients) compared to the control group (2 patients).[19]

## 4. CONCLUSION

Based on 4 studies about hUC-MSCs, it is concluded that this stem cell is one of the many stem cells that have potential to reduce the inflammatory response in cytokine storm condition of COVID-19 patients. Many studies have proved that hUC-MSCs can decrease many proinflammatory cytokine, such as IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , increase anti-inflammatory cytokines like IL-4 and IL-10, decrease acute phase reactan, CRP, improve lung inflammatory consolidation,

increase oxygenation index and recovery time. It can also increase survival rate in COVID-19 patients. Therefore, by looking every hUC-MSCs clinical trial, it can be concluded that hUC-MSCs have the potential to become a therapy agent in COVID-19 patients and can decrease the mortality and morbidity of COVID-19 infection.

As an additional suggestion, further clinical studies should be carried out to see the effect of administering hUC-MSCs on other inflammatory profiles accompanied by a more varied study sample so that the effectiveness of using hUC-MSCs can be further improved.

## REFERENCES

1. WHO, WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. WHO. 2021 [cited 2021 Apr 27]. P. 1-5. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. World Health Organization. (2020). Tatalaksana klinis infeksi saluran pernapasan akut berat ( SARI ) suspek penyakit COVID-19. World Health Organization, 4(March), 1–25
3. Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science*. 2020;367(6485):1412-3.
4. Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshiryajimi A. Mesenchymal stem cell therapy for COVID-19: present or future. *Stem Cell Rev Rep*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09973-w>.
5. Hu B, Huang S, Yin L. The Cytokine Storm and Covid-19. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(1):250-256.
6. Kreating A. Mesenchymal Stromal Cells: New Directions. *Cell Stem Cell Perspective*. 2012; 10(6):709-716.
7. Hashemian SMR, Aliannejad R, Zarrabi M, Soleimani M, Vosough M, Hosseini SE, et al. Mesenchymal stem cells derived from perinatal tissues for treatment of critically ill COVID-19-induced ARDS patients: a case series. *Stem Cell Research & Therapy*. 2021; 12(1).
8. Ragab D, Eldin HS, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19



- Cytokine Storm; What We Know So Far. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11.
9. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *The Journal of Infection*. 2020; 80(6): 607-613.
  10. Tang L, Yin Z, Hu Y, Mei H. Controlling Cytokine Storm Is Vital in COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2020.
  11. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID\_19: is it "typical" ARDS?. *Critical Care*. 2020; 24(1).
  12. Serebrovska ZO, Chong EY, Serebrovska TV, Tumanovska LV, Xi L. Hypoxia, HIF-1 $\alpha$ , and COVID-19: from pathogenic factors to potential therapeutic targets. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020; 41(12): 1539-1546.
  13. Noguees CS, Creane M, Bianco Paolo. Mesenchymal stem cells: the "other" bone marrow stem cell [Internet]. *Euro Stem Cell*. 2015 [cited 2021 Apr 28]. Available from: <https://www.eurostemcell.org/mesenchymal-stem-cells-other-bone-marrow-stem-cells>.
  14. Lanzoni G, Linetsky E, Correa D, Cayetano SM, Alvarez RA, Kouroupis D, *et al*. Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: A double-blind, phase 1/2a, randomized controlled trial. *Stem Cells Translational Medicine*. 2020; 10: 660-673.
  15. Regmi S, Pathak S, Kim JO, Yong CS, Jeong JH. Mesenchymal stem cell therapy for the treatment of inflammatory diseases: Challenges, opportunities, and future perspectives. *European Journal of Cell Biology*. 2019.
  16. Bronckaers A, Hilkens P, Martens W, Gervois P, Ratajczak J, Struys T, *et al*. Mesenchymal Stem/Stromal Cells as a Pharmacological and Therapeutic Approach to Accelerate Angiogenesis. *Pharmacology and Therapeutics*. 2014; 143(2): 181 – 196.
  17. Shu L, Niu C, Li R, Huang T, Wang Y, Huang M, *et al*. Treatment of Severe COVID-19 with Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cell Research & Therapy*. 2020; 11(1).
  18. Rajarshi K, Chatterjee A, Ray S. Combating COVID-19 with mesenchymal stem cell therapy. Vol. 26, *Biotechnology Reports*. Elsevier B.V.; 2020. p. e00467.
  19. IH, D., D, A., A, S., E, B., T, D., PA, S., N, M., RD, A., IK, L., T, K., F, M., N, N., E, L., T, K., AMT, L., & D, R. (2021). Umbilical cord mesenchymal stromal cells as critical COVID-19 adjuvant therapy: A randomized controlled trial. *Stem Cells Translational Medicine*, 10(9), 1279–1287. <https://doi.org/10.1002/SCTM.21-0046>

## POTENSI PROBIOTIK SEBAGAI REGULATOR SITOKIN INFLAMASI DALAM PERBAIKAN KLINIS PASIEN COVID-19

Ahmad Taufik Fadilah Zainal<sup>1</sup>, William Suciangto<sup>2</sup>, Nada Indira Ramadhani Nasrum<sup>3</sup>

Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar

### ABSTRAK

**Korespondensi:**

William Suciangto

**Email Korespondensi:**

williamsuciangto@gmail.com

**Riwayat Artikel**

Diterima: 13 – 07 – 2021

Selesai revisi: 07 – 11 – 2021

**DOI :**

10.53366/jimki.v9i3.456

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan sebuah pandemi global yang diakibatkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Penelitian-penelitian terbaru menunjukkan bahwa fenomena badai sitokin, replikasi virus yang tinggi, dan terhambatnya persinyalan Interferon type 1 (IFN-I) berkontribusi terhadap keparahan klinis COVID-19. Progresivitas respon IFN-I yang lambat mengakibatkan peningkatan akumulasi monosit penyebab inflamasi berlebihan sehingga terjadi kerusakan paru yang diinduksi reaksi imunitas, kebocoran vaskular, dan respon sel T suboptimal. Beberapa studi telah melaporkan bahwa pemberian probiotik dapat memediasi respon antivirus terhadap coronavirus yang menyerang manusia. Dalam studi literatur ini kami mendiskusikan potensi probiotik dalam meregulasi badai sitokin dan produksi Interferon tipe 1 yang dapat memperbaiki gejala klinis pada pasien COVID-19. Studi ini dibuat berdasarkan hasil sintesis kualitatif beberapa literatur. Hasil review ini menunjukkan bahwa beberapa jenis probiotik mampu menekan produksi sitokin pro-inflamatori yang terlibat dalam fenomena sitokin dan merangsang produksi IFN tipe 1. Melalui mekanisme pencegahan terjadinya badai sitokin dan meningkatkan produksi IFN tipe 1, probiotik memiliki potensi sebagai regulator sistem imun yang dapat meningkatkan luaran klinis pada pasien COVID-19. Namun demikian, penelitian dengan skala lebih besar dan lebih lanjut masih diperlukan untuk membuktikan bahwa probiotik mampu menjadi solusi dalam tatalaksana penyakit akibat infeksi virus.

**Kata Kunci :** badai sitokin, COVID-19, interferon tipe 1, probiotik



## PROBIOTIC POTENCY AS INFLAMMATORY CYTOKINES REGULATOR IN IMPROVING COVID-19 PATIENT'S CLINICAL OUTCOME

### ABSTRACT

*Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a global pandemic caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Several recent studies have shown that badai sitokin, robust viral replication, and delayed Interferon type 1 (IFN-I) signaling contribute to the severity of COVID-19. The slow response of IFN-I leads to the increased accumulation of pathogenic monocytes resulting in pulmonary immunopathology, vascular leakage, and suboptimal T cell response. In addition, other studies have reported that administration of probiotics can mediate antiviral responses against human coronavirus. We discuss about the potential of probiotics to regulate badai sitokins and the production of type-1 Interferon that implicates to clinical improvement in COVID-19 patients. This review is made from the results of a qualitative synthesis from various valid sources. The results show that several types of probiotics can suppress the production of pro-inflammatory cytokines involved in badai sitokins and enhance the production of type-1 IFN. Through the mechanism of preventing badai sitokins and increasing type-1 production, probiotics are expected to become a regulator of immune system that can improve clinical performance in COVID-19 patients. Although further detailed research on a larger scale is still required to prove that probiotics can be a solution for the treatment of viral infections.*

**Keyword :** COVID-19, badai sitokin, probiotics, type-1 interferon

### 1. PENDAHULUAN

Pada awal tahun 2020, dunia digemparkan dengan sebuah *coronavirus* jenis baru (SARS-cov-2) dan menyebabkan penyakit yang disebut *Coronavirus disease 2019* (COVID-19). Diketahui, virus ini berasal dari salah satu kota di Tiongkok, Wuhan, sejak Desember 2019<sup>(1)</sup>. Penularannya melalui droplet sehingga virus ini menyebar begitu cepat. Sejak Desember hingga 15 September 2020, virus ini telah menyebar ke 216 negara, sudah tercatat 29.155.581 kasus yang terkonfirmasi dan 926.544 kasus kematian akibat terinfeksi virus ini<sup>(2)</sup>. Di Indonesia sendiri angka kasus COVID-19 masih terus melonjak, tercatat sudah 221.253 kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan *Case Fatality Rate* (CFR) yang mencapai 4%, lebih tinggi dari rata-rata CFR global (3,2%)<sup>(3)</sup>.

Sebuah penelitian di Wuhan melaporkan hubungan tingkat

kebutuhan perawatan ICU dengan kejadian badai sitokin pada pasien COVID-19<sup>(4)</sup>. Badai sitokin yang ditandai dengan peningkatan Interleukin-6 (IL-6), *Tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), dan Interleukin-10 (IL-10) menyebabkan terjadinya reaksi inflamasi yang berlebihan dan sangat cepat dalam merespon infeksi virus sehingga menyebabkan terjadinya perburukan gejala klinis<sup>(5)</sup>. Selain itu, pada pasien COVID-19 juga ditemukan penurunan produksi sitokin Interferon-1 (IFN-1) sehingga terjadi akumulasi dari monosit dan makrofag penyebab inflamasi berlebihan yang berakibat pada kerusakan paru, kebocoran pembuluh darah dan respon sel T yang suboptimal<sup>(6,7)</sup>. Oleh karena itu, intervensi sitokin pada COVID-19 juga merupakan salah satu modalitas yang sedang berada dalam tahap pengembangan sebagai solusi terapi COVID-19.

Saat ini, beberapa penelitian melaporkan adanya kaitan antara komposisi mikroba dalam usus dan respon inflamasi, salah satunya pada COVID-19. Kawahara *et al* melaporkan bahwa pemberian *Bifidobacterium longum* dapat menurunkan produksi IL-6 dan TNF- $\alpha$ <sup>(8)</sup>. Begitupun penelitian yang dilakukan Schmitter *et al*, ditemukan bahwa penggunaan probiotik, khususnya dari genus *Lactobacillus* ternyata mampu mengurangi kadar IL-6, IL-8, PGE2, dan 8-isoprostane<sup>(9)</sup>. Hal ini menunjukkan bahwa probiotik memiliki kemampuan untuk menekan sejumlah sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- $\alpha$ , di mana kedua sitokin ini juga berperan dan terlibat dalam badai sitokin. Selain itu, probiotik *Lactococcus lactis* JCM5805 juga merupakan stimulator dalam memproduksi Interferon tipe 1 (IFN-1)<sup>(10)</sup>. Oleh karena itu, *literature review* ini dibuat sebagai bentuk kajian terkait pengaruh probiotik sebagai regulator sitokin inflamasi untuk meringankan gejala klinis pasien COVID-19.

## 2. Metode

Pada *Literature Review* ini, dilakukan pencarian studi dari berbagai sumber jurnal valid seperti Pubmed, MEDLINE, U.S. NIH *Clinical Trial* dan *Directory of Open Access Journal* (DOAJ). Adapun fokus pencarian yaitu intervensi probiotik pada COVID-19 dan kaitannya dengan *badai sitokin*. Setelah mendapatkan studi, kami lakukan penyaringan dan kesesuaian dengan kriteria eligibilitas berupa: 1) Publikasi 10 tahun terakhir; 2) Artikel berbahasa Indonesia atau Inggris; 3) Membahas topik tentang probiotik, COVID-19 dan/atau *badai sitokin*. Setelah itu, literatur yang didapatkan akan disintesis secara kualitatif.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 3.1. Badai Sitokin pada COVID-19

COVID-19 yang merebak ke seluruh dunia menimbulkan kekhawatiran akibat keparahan gejala serta kematian yang diakibatkannya. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk melihat penyebab tingginya

keparahan pada COVID-19 hingga akhirnya diperoleh fenomena badai sitokin yang bertanggung jawab menyebabkan keparahan pada COVID-19.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Bo Diao *et al*. Di Wuhan, China dari Desember 2019 hingga Januari 2020, dilaporkan bahwa pada pasien COVID-19 yang membutuhkan perawatan intensif (ICU), diperoleh fenomena badai sitokin yang ditandai dengan jumlah sitokin-sitokin IL-6, TNF- $\alpha$ , dan IL-10 yang lebih tinggi dibandingkan pada pasien COVID-19 yang tidak membutuhkan perawatan intensif<sup>(4)</sup>.

Sementara itu, pasien COVID-19 di *Tongji Hospital*, China dengan gejala berat memiliki jumlah sitokin IL-6, IL-10, dan TNF- $\alpha$  yang lebih tinggi dibandingkan dengan pada pasien COVID-19 dengan gejala sedang. Hal ini menunjukkan sitokin proinflamasi pada pasien COVID-19 dengan gejala berat cenderung lebih tinggi dibandingkan pada pasien dengan gejala yang lebih ringan. Hal ini berhubungan negatif dengan limfosit yang justru tinggi pada pasien COVID-19 dengan klinis sedang dibandingkan dengan klinis berat<sup>(5)</sup>.

Dari berbagai penelitian yang telah dilakukan, disimpulkan bahwa gejala yang berat pada pasien COVID-19 diakibatkan oleh suatu fenomena yaitu badai sitokin. Badai sitokin merupakan suatu fenomena terjadinya reaksi inflamasi yang berlebihan dengan produksi sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-10, dan TNF- $\alpha$  yang berlebihan dan sangat cepat dalam merespon infeksi virus. TNF- $\alpha$  merupakan sitokin yang mampu menginduksi apoptosis sel T melalui interaksi dengan reseptornya, TNFR1. Hal inilah yang menjadi salah satu alasan rendahnya kadar sel T pada pasien COVID-19 yang mengalami badai sitokin. Sementara itu, IL-6, apabila diproduksi pada waktu yang tepat dan hanya sementara, dapat menginduksi reaksi inflamasi dan kerusakan jaringan fase akut pada infeksi mikroorganisme. Namun, disregulasi pada produksi IL-6 akan mengakibatkan reaksi inflamasi kronis

yang sifatnya patologis. IL-10 merupakan sitokin inhibitorik terhadap produksi sel T yang mampu menginduksi kelelahan pada sel T, sehingga keberadaan sitokin ini pada pasien COVID-19 akan menghambat produksi dan menurunkan kemampuan sel T sehingga perlawanan terhadap COVID-19 menjadi tidak adekuat<sup>(4)</sup>.

### 3.2. PENGARUH INTERFERON TERHADAP KONDISI KLINIS PASIEN COVID-19

Selain fenomena badai sitokin, pada pasien COVID-19 yang berat juga ditemukan produksi Interferon tipe 1 (IFN-1) yang menurun. IFN-1 merupakan salah satu sitokin pertama yang diproduksi selama infeksi virus yang akan dikenali oleh Interferon  $\alpha/\beta$  receptor (IFNAR) di membran plasma pada sebagian besar jenis sel. Ikatan interferon dengan IFNAR menginduksi fosforilasi faktor transkripsi seperti *Signal transducer and activator of transcription 1* (STAT1) dan relokalisasinya ke nukleus yang kemudian mengaktifkan *Interferon stimulated gen* (ISG). Sebagian besar ISG terlibat dalam proses inflamasi, *signaling*, dan imunomodulasi. IFN mengganggu proses replikasi virus dan tersebar melalui beberapa mekanisme seperti perlambatan metabolisme sel atau sekresi sitokin yang mendorong aktivasi imunitas adaptif. ISG termasuk *Pattern Recognition Receptors* (PRR) membuat sel menjadi lebih peka terhadap patogen dan bisa menurunkan fluiditas membran, mencegah keluarnya virus atau fusi membran, serta bekerja seperti antivirus yang secara khusus dapat ikut menghambat siklus hidup virus<sup>(11)(12)</sup>. Respon tubuh yang lambat dalam memproduksi IFN-1 dapat meningkatkan akumulasi dari monosit dan makrofag penginduksi inflamasi berlebih yang menyebabkan kerusakan paru, kebocoran pembuluh darah, dan respon sel T yang suboptimal sehingga penurunan produksi Interferon dikaitkan dengan perburukan klinis pasien<sup>(6)(7)</sup>.

Sebuah studi *cross-sectional* di Perancis melakukan analisis pada 50 pasien COVID-19 dengan status kesehatan yang beragam. Skor ISG berdasarkan ekspresi enam gen (IFI44L, IFI27, RSAD2, SIGLEC1, IFIT1, dan IS15) diukur dengan *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) kuantitatif pada *whole blood cell* dari pasien ringan sampai sedang (n = 14), berat (n = 15), dan kritis (n = 17) dan kontrol sehat (n = 18). Kadar IFN- $\alpha 2$  yang diukur dengan *Single Molecule Array* (SiMoA) *digital enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) secara signifikan lebih rendah pada pasien kritis dibanding pasien dengan gejala ringan sampai sedang. Nilai ISG dan kadar plasma IFN- $\alpha 2$  dari darah dikumpulkan sebelum terjadinya gagal napas yang membutuhkan ventilasi mekanis menunjukkan bahwa respons dari IFN tipe I yang rendah menandai perburukan klinis menuju status kritis (Gambar 3)<sup>(13)</sup>. Kadar virus yang rendah dapat menginduksi secara efektif sedangkan kadar virus yang tinggi bisa menekan respons IFN dengan mekanisme pertahanan virus, menyebabkan induksi yang tertunda dan dapat memperberat kondisi klinis pasien COVID-19.

### 3.3. Probiotik dan Badai Sitokin

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan probiotik ternyata mampu memberikan efek antiinflamasi. Schmitter dkk, melaporkan bahwa penggunaan probiotik, khususnya *Lactobacillus paracasei* Lpc-G110 dan *Lactobacillus plantarum* GOS42 ternyata mampu mengurangi kadar IL-6, IL-8, PGE2, dan 8-isoprostane melalui mekanisme ikatan dengan *Toll Like Receptor-4* (TLR-4) lalu menurunkan ekspresi *Nuclear Factor Kappa B* (NF- $\kappa$ B)<sup>(9,14)</sup>. Selain itu, penelitian yang dilakukan Yu dkk, terdapat probiotik dari genus *Weisella cibaria* yang ternyata mampu menekan produksi IL-6, IL-1 $\beta$ , dan TNF- $\alpha$  dengan cara mensupresi aktivasi dari NF- $\kappa$ B yang merupakan salah satu faktor yang mencetuskan produksi sitokin

proinflamasi seperti IL-6, TNF- $\alpha$ , dan IL-1 $\beta$ <sup>(14,15)</sup>. Penelitian yang dilakukan oleh Kawahara dkk menemukan bahwa pemberian *Bifidobacterium longum* juga dapat menurunkan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- $\alpha$  dan meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi seperti IFN- $\alpha$  yang diperantarai oleh aktivasi NK-cell<sup>(8,16)</sup>. Penelitian yang dilakukan oleh Nam Su Oh et al, menemukan bahwa suplementasi *Lactobacillus rhamnosus 4B15* dan *Lactobacillus gasseri 4M13* juga mampu menekan produksi IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-10<sup>(17)</sup>.

Mekanisme detail probiotik dalam menghambat produksi sitokin proinflamasi di luar organ saluran cerna masih belum dipahami secara jelas, namun dari studi yang dilakukan oleh Lee et al, ditemukan bahwa beberapa spesies probiotik seperti bakteri asam laktat (LAB) yang mencakup beberapa spesies *Lactobacillus* memiliki kemampuan untuk menghasilkan beberapa metabolit yang dapat mempengaruhi regulasi imunologi di luar organ saluran cerna<sup>(18)</sup>. Dalam studi oleh Lebeer et al dan Yousefi et al, ditemukan bukti bahwa metabolit dari beberapa spesies probiotik seperti

lipoteichoic acid (LTA) dari *Lactobacillus plantarum* dapat menghambat aktivasi dari NF- $\kappa$ B yang merupakan faktor untuk aktivasi sitokin proinflamasi<sup>(19,20)</sup>. Hal ini juga didukung oleh hasil penelitian Menard dkk yang melaporkan bahwa beberapa spesies bakteri asam laktat (LAB) terbukti mampu menghasilkan metabolit yang dapat menekan sitokin proinflamasi<sup>(21)</sup>. Selain itu, terdapat hubungan antara mikrobiota saluran cerna dan paru melalui peredaran darah dan limfe<sup>(22)</sup>. Dari beberapa bukti tersebut dapat diasumsikan bahwa metabolit yang dihasilkan oleh probiotik pada saluran cerna dapat berdampak pada supresi sitokin proinflamasi sistemik termasuk pada paru melalui peredaran darah dan limfe. Sehingga dapat disimpulkan bahwa probiotik berpotensi menjadi salah satu alternatif terapi COVID-19 karena kemampuannya dalam menekan sejumlah sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- $\alpha$  yang terlibat dalam efek patologis yang diakibatkan oleh badai sitokin pada pasien COVID-19.

**Tabel 1.** Tabel Asosiasi Pemberian Probiotik Terhadap Produksi Sitokin Proinflamasi

	Penulis (Tahun)	Desain Studi	Strain Probiotik	Luaran	Kesimpulan
1	Schmittera et al. (2018)	In vitro human study	<i>Lactobacillus paracasei</i> Lpc-G110 dan <i>Lactobacillus plantarum</i> GOS42	Penurunan beberapa sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-8, PGE2 dan 8-isoprostane	<i>Lactobacillus paracasei</i> Lpc-G110 mampu menekan sitokin IL-6
2	Seok Yu et al. (2019)	In vivo Animal study	<i>Weissella cibaria</i> JW15	Supresi produksi IL-6, IL-1 $\beta$ , dan TNF- $\alpha$	<i>Weissella cibaria</i> JW15 terbukti menekan produksi sitokin IL-6 dan TNF- $\alpha$ .
3	Kawahara	In Vitro	<i>Bifidobacterium</i>	Supresi	<i>Bifidobacterium</i>

	<i>et al.</i> (2015)	Animal Study	<i>longum</i> MM-2	produksi IL-6 dan TNF- $\alpha$	<i>longum</i> MM-2 terbukti mampu menurunkan IL-6 dan TNF- $\alpha$
4	Nm Su Oh <i>et al.</i> (2018)	In Vitro Animal Study	<i>Lactobacillus</i> <i>rhamnosus</i> 4B15 dan <i>Lactobacillus</i> <i>gasseri</i> 4M13	Supresi produksi IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-10	<i>Lactobacillus</i> <i>rhamnosus</i> 4B15 dan <i>Lactobacillus</i> <i>gasseri</i> 4M13 mampu menurunkan IL-6, TNF- $\alpha$ , dan IL- 10.

#### 3.4. Probiotik terhadap Peningkatan Interferon

Selain menekan badai sitokin, beberapa studi melaporkan bahwa probiotik juga dapat meningkatkan produksi IFN-1. Beberapa studi melaporkan bahwa probiotik yang diberikan secara oral dapat meningkatkan aktivitas sel NK dan makrofag serta memodulasi produksi IFN tipe 1, IFN- $\gamma$  dan fungsi *Antigen Presenting Cells* (APC) pada paru-paru yang terinfeksi virus yang memungkinkan peningkatan respons imun terhadap infeksi<sup>(23)</sup>.

Sebuah studi *randomized double-blinded* di Jepang melakukan uji pemberian probiotik *Lactococcus lactis* JCM5805 pada 57 orang dan placebo pada 53 orang. Didapatkan bahwa tingkat ekspresi gen IFNA, gen yang mengkode produksi Interferon- $\alpha$ , lebih tinggi secara signifikan pada kelompok JCM5805 dibandingkan pada kelompok placebo setelah pemberian selama 12 minggu, serta peningkatan yang signifikan dalam aktivitas sel dendritik pasca intervensi yang terdeteksi hanya pada kelompok JCM5805 tetapi tidak pada kelompok placebo ( $p < 0,05$ ). Data ini menunjukkan bahwa aktivasi sel dendritik bisa menjadi mekanisme utama yang mendasari stimulasi kekebalan antivirus oleh *heat-killed* JCM5805. Pemberian JCM5805 mampu menginduksi proses transkripsi gen IFNA yang kemudian merangsang IFNA untuk mengaktivasi sel dendritik dalam meningkatkan produksi IFN- $\alpha$ , sehingga dapat disimpulkan bahwa probiotik

memiliki potensi untuk terlibat dalam peningkatan produksi IFN-1<sup>(10)</sup>.

Sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya, Sugimura dkk juga membuktikan bahwa probiotik *Lactococcus lactis* JCM5805 dapat meningkatkan produksi interferon pada sel darah tepi manusia dengan menilai aktivitas dari sel dendritik (pDC) dengan marker *human leucocyte antigen-DR* (HLA-DR) dan *cluster of differentiation86* (CD86) pada 38 subjek. Dilaporkan bahwa terjadi peningkatan aktivitas pDC secara signifikan pada kelompok yang diberikan *L. Lactis* JCM5805 dibandingkan kelompok plasebo berdasarkan ekspresi HLA-DR dan CD86 pada *flow cytometry* setelah pemberian selama 4 minggu. Hal ini menunjukkan bahwa *L. lactis* JCM5805 mampu mengaktivasi pDCs dan dapat meningkatkan produksi IFN tipe 1 secara *in vitro*<sup>(24)</sup>.

Studi yang dilakukan oleh Takeda dkk di Jepang juga menunjukkan bahwa pemberian probiotik *Lactocobacillus plantarum* 06CC dapat menginduksi produksi IFN tipe 1 yang ditemukan pada pemeriksaan hari ke-2 dan ke-6 pada *broncho-alveolar lavage fluid* (BALF) dari tikus coba menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) setelah pemberian probiotik 06C22. Tingkat IFN- $\alpha$  pada tikus yang terinfeksi virus Influenza (IFV) dan mendapatkan probiotik, secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa *L. plantarum* 06CC dapat menginduksi produksi IFN tipe 1



pada hewan uji yang diinduksi infeksi virus saluran nafas<sup>(25)</sup>. Sebuah studi juga dilakukan oleh Waki dkk dengan menggunakan strain yang berbeda yaitu *Lactobacillus brevis* KB290, hasilnya menunjukkan bahwa pemberian oral KB290 pada hewan tikus coba dapat meningkatkan produksi IFN- $\alpha$  pada serum setelah infeksi IFV walaupun pemberian KB290 dihentikan selama seminggu. Hal ini menunjukkan bahwa KB290 memiliki efek yang relatif tahan lama pada produksi IFN- $\alpha$ <sup>(26)</sup>.

Selain memberikan efek terapi, Eguchi dkk melaporkan bahwa pemberian probiotik *Lactobacillus gasseri* SBT2055 (LG2055) secara oral juga mampu memberikan efek preventif

terhadap infeksi virus saluran nafas pada tikus. Dalam penelitiannya, LG2055 diberikan secara oral dengan dosis ( $2 \times 10^9$  cfu/day) selama 21 hari sebelum diinduksi *Respiratory Syncytial Virus* (RSV) ( $5 \times 10^6$ ) 50% *tissue culture infective dose* (TCID50). Hasilnya menunjukkan bahwa pemberian probiotik LG2055 oral secara signifikan menurunkan produksi sitokin proinflamasi IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , dan CCL2 pada paru akibat induksi RSV. Bukan hanya itu, pemberian probiotik LG2055 oral juga secara signifikan meningkatkan aktivitas sitokin antiinflamasi (IFN)- $\beta$  dan (IFN)- $\gamma$  setelah diinduksi RSV<sup>(27)</sup>.

**Tabel 2.** Tabel asosiasi pengaruh probiotik terhadap sitokin anti-inflamasi interferon

No	Penulis (Tahun)	Desain Studi	Strain Probiotik	Luaran	Kesimpulan
1	Shibata et al. (2016)	Double-blinded RCT	<i>Lactococcus lactis</i> JCM5805 (JCM5805)	Eksresi gen IFNA mengaktivasi pDCs untuk memproduksi IFN- $\alpha$	Probiotik <i>Lactococcus lactis</i> JCM5805 dapat merangsang ekspresi gen IFNA yang mengaktivasi pDCs untuk memproduksi IFN- $\alpha$
2	Sugimura et al. (2013)	Double-blinded RCT	<i>Lactococcus lactis</i> JCM5805	Laju perubahan aktivitas pDC menurut ekspresi HLA-DR dan CD86	<i>L. lactis</i> JCM5805 dapat mengaktivasi pDCs dan berpotensi meningkatkan produksi IFN tipe 1 in vitro.
3	Takeda et al (2011)	In Vivo Animal Study	<i>Lactobacillus plantarum</i> 06CC2	Tingkat IFN- $\alpha$ pada tikus pada hari ke-2 dan ke-6 setelah intervensi	Pemberian oral dari <i>L. plantarum</i> 06CC2 efektif dalam meningkatkan produksi IFN- $\alpha$
4	Waki et al (2014)	In Vivo Animal Study	<i>Lactobacillus brevis</i> KB290	Peningkatan produksi IFN-a setelah infeksi IFV	Administrasi oral KB290 memiliki efek yang relatif tahan lama pada respon IFN- $\alpha$
5	Eguchi et al (2019)	Cohort Animal Study	<i>Lactobacillus gasseri</i> (LG2055)	Sitokin proinflamasi berupa (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , CCL2) dan sitokin antiinflamasi (IFN- $\beta$ dan IFN- $\gamma$ )	Pemberian LG2055 secara oral secara signifikan mencegah peningkatan sitokin proinflamasi dan meningkatkan aktivitas sitokin



antiinflamasi pada  
tikus yang diinduksi  
RSV

### 3.5. Potensi Pemberian Probiotik dalam Perbaikan Gejala dan Penurunan Risiko Gagal Nafas pada Pasien COVID-19

Melalui mekanisme pencegahan *badai sitokin* dan peningkatan interferon, pemberian probiotik secara oral dinilai mampu memberikan efek positif terhadap pasien COVID-19. Sebuah studi di Italia melakukan uji pemberian probiotik/*oral bacteriotherapy* (OB) pada pasien COVID-19, dilaporkan bahwa total 70 pasien yang terdiagnosis dari hasil pemeriksaan RT-PCR diberikan

Dari seluruh studi yang kami dapatkan, *Lactobacillus spp.* merupakan jenis yang paling sering digunakan dan terbukti efektif dalam meregulasi sitokin inflamasi yaitu efek menghambat produksi sitokin proinflamasi dan Dari seluruh studi yang kami dapatkan, *Lactobacillus spp.* merupakan jenis yang paling sering digunakan dan terbukti efektif dalam meregulasi sitokin inflamasi yaitu efek menghambat produksi sitokin proinflamasi dan meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi. Namun, sampai saat ini studi yang menilai efek langsung pemberian probiotik oral pada pasien covid-19 masih terbatas. Dari kajian literatur ini, kami merekomendasikan *Lactobacillus plantarum* yang terbukti mampu menekan badai sitokin dan meningkatkan IFN- $\alpha$  dan apabila dikombinasikan dengan *Streptococcus thermophilus*, *L. acidophilus*, *L. helveticus*, *L. paracasei*, *L. brevis*, *B. Lacti* terbukti mampu memberikan perbaikan klinis pada pasien covid-19. Selain itu, *Lactobacillus gasseri* memiliki potensi untuk mencegah perburukan klinis dari pasien covid-19.

terapi berupa Hydroxychloroquine (HCQ) 200 mg (b.i.d), Azithromycin 500 mg dan Tocilizumab (TCZ) 8 mg/kgBB (maksimum 800 mg) (b.i.d), 28 di antaranya diberikan intervensi *oral*

*bacteriotherapy* (OB+) berupa 2,4 juta bakteri (*Streptococcus thermophilus*, *L. acidophilus*, *L. helveticus*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *B. lactis*) dan 42 lainnya tidak diberikan intervensi berupa probiotik (OB-). Hasilnya menunjukkan bahwa pada hari ke-7 pemberian probiotik risiko terjadinya gagal nafas, kebutuhan resusitasi, *prone ventilation* atau *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) telah menurun 8 kali lipat secara signifikan dibandingkan pada pasien yang tidak diberikan terapi probiotik (OB-). Selain itu, pemberian probiotik selama 7 hari juga dikaitkan dengan hilangnya diare pada seluruh pasien. Namun, bukan hanya diare, gejala lainnya seperti demam, astenia, sakit kepala, mialgia, dan dispnea, secara kumulatif menunjukkan kecenderungan yang sama sejak hari ke-2 pemberian probiotik<sup>(28)</sup>

Namun, masih dibutuhkan penelitian yang lebih lanjut dan komprehensif untuk memperkuat bukti efektivitas probiotik sebagai regulator sitokin inflamasi pada pasien covid-19.

## 4. KESIMPULAN

Dari hasil kajian literatur ini, ditemukan beberapa studi yang membuktikan bahwa terdapat hubungan antara badai sitokin dan rendahnya IFN type 1 terhadap perburukan gejala klinis pasien covid-19. Selain itu juga ditemukan, bahwa probiotik ikut berperan sebagai regulator sitokin inflamasi dengan mencegah terjadinya badai sitokin dan meningkatkan interferon tipe 1, sehingga pemberian probiotik dari berbagai jenis strain diharapkan mampu memberikan efek perbaikan klinis pada pasien COVID-19.

## 5. Saran

Sebagai tindak lanjut dari hasil kajian literatur ini, maka direkomendasikan agar dilakukan penelitian yang lebih lanjut lagi mengenai pengaruh pemberian probiotik baik itu *single* ataupun kombinasi pada pasien COVID-19.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Yuliana Y. Corona virus diseases Covid-19): Sebuah tinjauan literatur. *Wellness And Healthy Magazine*. 2020 Mar 6;2(1):187-192–192.
2. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cited 2020 Sep 16]. Available from: <https://covid19.who.int>
3. Info Corona Virus Archives » Info Infeksi Emerging Kementerian Kesehatan RI [Internet]. Info Infeksi Emerging Kementerian Kesehatan RI. [cited 2020 Sep 16]. Available from: <https://covid19.kemkes.go.id/category/situasi-infeksi-emerging/info-corona-virus/>
4. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 Sep 20];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7205903/>
5. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 01;130(5):2620–9.
6. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host and Microbe*. 2016;19(2):181–93.
7. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, Wohlford-Lenane C, Abrahante JE, Mack M, et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *Journal of Clinical Investigation*. 2019;129(9):3625–39.
8. Kawahara T, Takahashi T, Oishi K, Tanaka H, Masuda M, Takahashi S, et al. Consecutive oral administration of *Bifidobacterium longum* MM-2 improves the defense system against influenza virus infection by enhancing natural killer cell activity in a murine model. *Microbiol Immunol*. 2015 Jan;59(1):1–12.
9. Schmitter T, Fiebich BL, Fischer JT, Gajfulin M, Larsson N, Rose T, et al. Ex vivo anti-inflammatory effects of probiotics for periodontal health. *J Oral Microbiol*. 2018;10(1):1502027.
10. Shibata T, Kanayama M, Haida M, Fujimoto S, Oroguchi T, Sata K, et al. *Lactococcus lactis* JCM5805 activates anti-viral immunity and reduces symptoms of common cold and influenza in healthy adults in a randomized controlled trial. *Journal of Functional Foods*. 2016 Jun 1;24:492–500.
11. Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: A complex web of host defenses. Vol. 32, *Annual Review of Immunology*. Annual Reviews Inc.; 2014. p. 513–45.
12. Totura AL, Baric RS. SARS coronavirus pathogenesis: Host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Current Opinion in Virology*. 2012;2(3):264–75.
13. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020 Aug 7;369(6504):718–24.
14. Akour A. Probiotics and COVID-19: is there any link? *Lett Appl Microbiol* [Internet]. 2020 Jun 4 [cited 2020 Sep 20]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7300613/>
15. Yu H-S, Lee N-K, Choi A-J, Choe J-S, Paik CHB and H-D. Anti-Inflammatory Potential of Probiotic Strain *Weissella cibaria* JW15 Isolated from Kimchi through Regulation of NF- $\kappa$ B and MAPKs Pathways in LPS-Induced RAW

- 264.7 Cells. 2019 Jul 28;29(7):1022–32.
16. Mahooti M, Miri SM, Abdolalipour E, Ghaemi A. The immunomodulatory effects of probiotics on respiratory viral infections: A hint for COVID-19 treatment? *Microbial Pathogenesis*. 2020 Nov 1;148:104452.
  17. Oh NS, Joung JY, Lee JY, Kim Y. Probiotic and anti-inflammatory potential of *Lactobacillus rhamnosus* 4B15 and *Lactobacillus gasseri* 4M13 isolated from infant feces. *PLoS One* [Internet]. 2018 Feb 14 [cited 2020 Oct 4];13(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5812581/>
  18. Lee J, Yang W, Hostetler A, Schultz N, Suckow MA, Stewart KL, et al. Characterization of the anti-inflammatory *Lactobacillus reuteri* BM36301 and its probiotic benefits on aged mice. *BMC Microbiol* [Internet]. 2016 Apr 19 [cited 2020 Oct 4];16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4837529/>
  19. Lebeer S, Vanderleyden J, De Keersmaecker SCJ. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. *Nat Rev Microbiol*. 2010 Mar;8(3):171–84.
  20. Yousefi B, Eslami M, Ghasemian A, Kokhaei P, Salek Farrokhi A, Darabi N. Probiotics importance and their immunomodulatory properties. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8008–18.
  21. Ménard S, Candalh C, Bambou JC, Terpend K, Cerf-Bensussan N, Heyman M. Lactic acid bacteria secrete metabolites retaining anti-inflammatory properties after intestinal transport. *Gut*. 2004 Jun;53(6):821–8.
  22. Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, Beaufils F, Wieërs G, Guery B, et al. The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2020 Feb 19 [cited 2020 Sep 20];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7042389/>
  23. Villena J, Salva S, Barbieri N. Immunobiotics for the Prevention of Bacterial and Viral Respiratory Infections. In: Alvarez S, editor. *Probiotics* [Internet]. CRC Press; 2013 [cited 2020 Oct 4]. p. 129–68. Available from: <http://www.crcnetbase.com/doi/abs/10.1201/b15532-7>
  24. Sugimura T, Jounai K, Ohshio K, Tanaka T, Suwa M, Fujiwara D. Immunomodulatory effect of *Lactococcus lactis* JCM5805 on human plasmacytoid dendritic cells. *Clin Immunol*. 2013 Dec;149(3):509–18.
  25. Takeda S, Takeshita M, Kikuchi Y, Dashnyam B, Kawahara S, Yoshida H, et al. Efficacy of oral administration of heat-killed probiotics from Mongolian dairy products against influenza infection in mice: alleviation of influenza infection by its immunomodulatory activity through intestinal immunity. *Int Immunopharmacol*. 2011 Dec;11(12):1976–83.
  26. Waki N, Yajima N, Suganuma H, Buddle BM, Luo D, Heiser A, et al. Oral administration of *Lactobacillus brevis* KB290 to mice alleviates clinical symptoms following influenza virus infection. *Lett Appl Microbiol*. 2014 Jan;58(1):87–93.
  27. Eguchi K, Fujitani N, Nakagawa H, Miyazaki T. Prevention of respiratory syncytial virus infection with probiotic lactic acid bacterium *Lactobacillus gasseri* SBT2055. *Scientific Reports*. 2019 Mar 18;9(1):4812.
  28. d'Ettorre G, Ceccarelli G, Marazzato M, Campagna G,

Pinacchio C, Alessandri F, et al. Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid The Progression of COVID-19 *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2020 Jul 7 7 [cited 2020 Sep 6];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7358304>

## TRANSPLANTASI *HUMAN EMBRYONIC STEM CELL* RETINAL PIGMENT EPITHELIUM SUBRETINAL SEBAGAI TERAPI DEGENERASI MAKULA TERKAIT USIA TIPE KERING

Muhammad Thifan Satyagraha<sup>1</sup>, Andhwika Afif Fahrezi<sup>2</sup>, Rafi Annisa Ulum<sup>3</sup>, Gibran  
Chandra Syarif Hidayatullah<sup>4</sup>

Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas  
Diponegoro, Semarang

### ABSTRAK

**Korespondensi:**

M.Thifan Satyagraha

**Email Korespondensi:**

thifansatya@student.undip.ac.id

**Riwayat Artikel**

Diterima: 15-08-2021  
Selesai revisi: 05-03-2022

**DOI :**

10.53366/jimki.v9i3.463

**Pendahuluan:** *Age-related macular degeneration* (AMD) tipe kering disebabkan oleh kerusakan pada *retinal pigment epithelium* (RPE). Transplantasi kornea pada RPE masih memiliki hambatan seperti ketersediaan donor dan reaksi imunologis. Maka, transplantasi RPE derivat *human embryonic stem cell* (hESC-RPE) subretinal perlu dikembangkan.

**Metode:** Artikel ini merupakan tinjauan pustaka dengan menggunakan mesin pencari berupa *Pubmed*, *Scienccdirect*, *Proquest*, dan *SpringerLink* dengan kata kunci: *regenerative medicine*, *stem cell*, dan *age-related macular degeneration*, berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

**Hasil:** Berdasarkan tinjauan pustaka, 123 artikel ditemukan dan disaring berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Sebanyak 41 artikel memenuhi kriteria inklusi sedangkan sisanya tidak digunakan karena memenuhi kriteria eksklusi. Dari 41 artikel, 5 artikel dipilih karena termasuk dalam artikel riset dan/atau uji klinis.

**Pembahasan:** Transplantasi hESC-RPE subretinal dapat meningkatkan ketajaman mata pasien AMD tipe kering melalui peningkatan pigmentasi. Keamanan dan tolerabilitasnya telah terbukti dengan tidak ditemukannya proliferasi ataupun respon imun yang abnormal. Hal ini mengakibatkan terjadinya peningkatan kualitas hidup pada pasien AMD.

**Simpulan:** Transplantasi hESC-RPE subretinal dapat menjadi pengobatan alternatif yang efektif pada pasien AMD tipe kering.

**Kata Kunci:** Degenerasi makula terkait usia, sel punca, terapi regeneratif



## SUBRETINAL HUMAN EMBRYONIC STEM CELL RETINAL PIGMENT EPITHELIUM TRANSPLANT AS THERAPY FOR DRY TYPE AGE MACULA DEGENERATION

### ABSTRACT

**Background:** Dry type age-related macular degeneration (AMD) is caused by damage to the retinal pigment epithelium (RPE). Corneal transplantation in RPE still has obstacles such as donor availability and immunological reactions. Thus, subretinal human embryonic stem cell derived RPE (hESC-RPE) transplantation needs to be developed.

**Method:** This article is a literature review using search engines such as Pubmed, Scencedirect, Proquest, and SpringerLink with the keywords: regenerative medicine, stem cell, and age-related macular degeneration, based on inclusion criteria and exclusion criteria.

**Results:** Based on the literature review, 123 articles were found and filtered based on inclusion criteria and exclusion criteria. A total of 41 articles met the inclusion criteria while the rest were not used because they met the exclusion criteria. Of the 41 articles, 5 articles were selected because they were included in research articles and/or clinical trials.

**Discussion:** Subretinal hESC-RPE transplantation can improve eye acuity in dry-type AMD patients through increased pigmentation. Its safety and tolerability have been proven with no abnormal proliferation or immune response found. This results in an increase in the quality of life in AMD patients.

**Conclusion:** Subretinal hESC-RPE transplantation can be an effective alternative treatment in patients with dry AMD.

**Keywords:** Age-related macular degeneration (AMD), regenerative medicine, stem cell

### 1. PENDAHULUAN

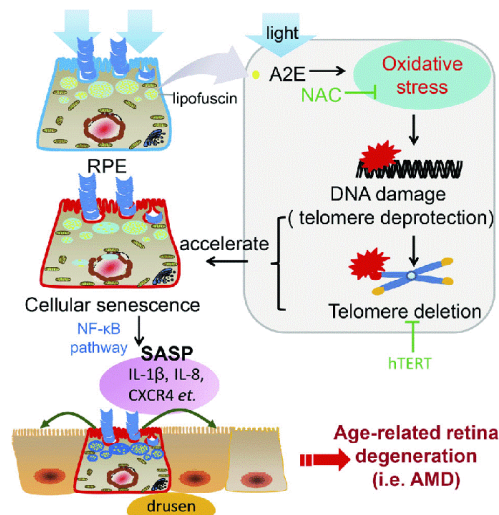
Pendekatan terapi baru guna menghadapi peningkatan kejadian penyakit neurodegeneratif perlu dikembangkan. Transplantasi kornea untuk cedera mata adalah salah satu terapi jaringan dan sel yang banyak digunakan. Namun, strategi terapi saat ini dibatasi oleh ketersediaan donor dan hambatan imunologi. Salah satu penyakit degeneratif yang berkaitan dengan alat indera adalah *Age-related Macular Degeneration* (AMD).<sup>[1]</sup> Maka, pengobatan inovatif dengan teknik jaringan dan terapi sel baru derivat *human embryonic stem cell* (hESC) menjadi inovasi dalam mengatasi penyakit ini.<sup>[2]</sup>

Secara epidemiologi, AMD tingkat awal lebih sering dialami oleh orang eropa daripada orang Asia ataupun Afrika.<sup>[3]</sup> Menurut dua studi meta analisis yang membandingkan populasi usia antara 40–79 tahun di Asia dengan Eropa, prevalensi

AMD tingkat akhir menunjukkan hasil yang mirip antara Asia (0,56%) dan Eropa (0,59%). Namun, prevalensi AMD tingkat awal di Asia (6,8%) lebih rendah daripada di Eropa (8,8%).<sup>[4,5]</sup> Pada tahun 2015, AMD berada pada urutan ke-4 penyebab kebutaan global sekitar 5,8% setelah katarak, kelainan retraktif, dan glaukoma.<sup>[3]</sup> Secara global, angka kejadian AMD diperkirakan meningkat hingga 196 juta orang pada 2020 dan 288 juta orang pada 2040.<sup>[3,6]</sup> Jika tidak ditindaklanjuti, angka kejadian AMD akan berisiko meningkat.

AMD adalah suatu penyakit kronis progresif pada retina sentral dan menjadi salah satu penyebab kebutaan seseorang di dunia.<sup>[5]</sup> Sebagian besar kebutaan terjadi pada tahap akhir penyakit ini karena salah satu dari dua proses, yaitu AMD neovaskuler dan atrofi geografis.<sup>[7,8]</sup> AMD neovaskuler terjadi melalui neovaskularisasi koroid yang menembus retina saraf sehingga cairan, lipid, dan

darah mengalami kebocoran, dan menyebabkan fibrosis jaringan parut, sedangkan atrofi progresif berasal dari epitel pigmen retina, koriokapilaris, dan fotoreseptor.<sup>[9]</sup>



**Gambar 1** A2E dalam proses patogenesis AMD<sup>[10]</sup>

AMD tipe kering disebabkan oleh kerusakan pada *retinal epithelial pigment* (RPE), yang merupakan lapisan penting untuk menunjang metabolisme dan fungsi lapisan fotoreseptor retina serta memiliki fungsi fagositosis. Salah satu penyebab kerusakan pada RPE adalah stressor fisiologis yang merupakan komponen utama lipofuscin A2E (*bis-retinoid-N-retinyl-N-retinylidene ethanolamine*).<sup>[9,11]</sup> Fotosentesis A2E dapat mempercepat proses penuaan RPE dengan menambah jumlah kerusakan DNA terutama melalui deproteksi dan delesi *telomere* yang dapat memicu terjadinya AMD tipe kering seperti pada Gambar 1.<sup>[10]</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *Growth factor* (GF) mempunyai peranan terapeutik pada atrofi retina. Stroma adiposa yang berasal dari lemak orbital, trombosit yang berasal dari plasma kaya platelet, dan adiposa derivat sel

punca yang termasuk dalam fraksi vaskular stroma dari jaringan adiposa merupakan sumber penghasil GF *autolog*.<sup>[12]</sup>

Tujuan dari ulasan sistematis ini adalah untuk mengidentifikasi patogenesis AMD yang berfokus pada tipe kering dan pengaruh transplantasi hESC-RPE terhadap ketajaman penglihatan terkoreksi pada AMD, serta menunjukkan efek terapeutik, keamanan dan tolerabilitasnya menurut literatur yang dikutip.

## 2. METODE

Artikel ini merupakan tinjauan pustaka dengan menggunakan mesin pencari berupa *Pubmed*, *Scimedirect*, *Proquest*, dan *SpringerLink* dengan kata kunci: *age-related macular degeneration*, *regenerative medicine*, dan *stem cell*, berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi sumber literatur diterbitkan antara tahun 2010 – 2020, studi berupa artikel riset, uji klinis, *systematic review*, dan/atau *meta-analysis* serta terfokus pada peran terapi regeneratif pasien AMD. Kriteria eksklusinya adalah literatur yang diterbitkan sebelum tahun 2010.

## 3. HASIL

Berdasarkan tinjauan pustaka, 123 artikel (*Pubmed*: 16; *ScienceDirect*: 26; *Proquest*: 76; *Researchgate*: 3; *SpringerLink*: 2) ditemukan dan disaring berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Sebanyak 41 artikel memenuhi kriteria inklusi sedangkan sisanya tidak digunakan karena memenuhi kriteria eksklusi. Dari 41 artikel, 5 artikel penelitian dipilih karena termasuk dalam artikel riset dan/atau uji klinis. Penjelasan dari artikel tersebut dirangkum dalam tabel 1.

**Tabel 1** Hasil studi literatur transplantasi hESC-RPE

Penulis	Tahun	Tujuan	Jenis Penulisan	Hasil	Kesimpulan
Cruz et Al. <sup>[13]</sup>	2018	Menganalisis kelayakan dan	Artikel Riset	Hasil menunjukkan kemanjuran awal, stabilitas, dan keamanan	Penelitian ini mendukung kelayakan dan keamanan

		keamanan transplantasi RPE <sup>4</sup> derivat hESC <sup>3</sup>	<i>Phase 1 Clinical Trial</i>	<i>patch</i> RPE <sup>4</sup> hingga 12 bulan pada dua pasien dengan kehilangan penglihatan yang parah dari AMD <sup>1</sup> tipe <i>Wet</i> .	transplantasi RPE derivat hESC <sup>3</sup> sebagai strategi regeneratif untuk AMD <sup>1</sup>
Kashani et Al. <sup>[14]</sup>	2018	Menilai keamanan dan efikasi komposit <i>subretinal implant</i> dalam hal ini adalah CPCB-RPE <sup>12</sup> pada penderita AMD <sup>1</sup> non-neovaskuler.	Artikel Riset <i>phase ½ studies</i>	Berdasarkan hasil pencitraan tomografi koherensi optik, subjek yang diberi komposit <i>subretinal implant</i> menunjukkan perubahan dan integrasi <i>fotoreseptor host</i> yang konsisten. Tidak ada mata yang menunjukkan kehilangan penglihatan.	CPCB-RPE <sup>14</sup> dapat memperbaiki fungsi penglihatan dalam jangka pendek pada penderita AMD <sup>1</sup> non-neovaskuler.
Schwartz et Al. <sup>[15]</sup>	2015	Menyelidiki keamanan dan tolerabilitas epitel pigmen retina derivat hESC <sup>3</sup> pada pasien AMD <sup>1</sup>	Artikel Riset <i>Two prospective phase ½ studies</i>	Tidak ada bukti terjadinya proliferasi abnormal, penolakan, masalah keamanan mata atau sistemik yang serius terkait jaringan yang ditransplantasikan. Ukuran kualitas penglihatan meningkat untuk penglihatan umum, perifer, dan aktivitas jarak dekat sebanyak 16–25 poin pada 3–12 bulan setelah transplantasi pada pasien.	hESC <sup>3</sup> dapat berpotensi menyediakan sumber sel baru yang aman untuk pengobatan berbagai gangguan medis yang membutuhkan perbaikan atau penggantian jaringan.
Song et Al. <sup>[16]</sup>	2015	Menganalisis keamanan dan tolerabilitas transplantasi subretinal RPE <sup>4</sup> derivat hESC <sup>5</sup> pada 4 pasien AMD <sup>1</sup> di Asia.	Artikel Riset <i>Preliminary results</i>	Tidak ada bukti proliferasi yang merugikan, tumorigenisitas, pembentukan jaringan ektopik, atau masalah keamanan serius lainnya yang terkait dengan sel yang ditransplantasikan. Ketajaman visual meningkat 9-19 huruf pada tiga pasien dan tetap stabil (+1 huruf) pada satu pasien.	hESC <sup>5</sup> dapat berfungsi sebagai sumber baru yang berpotensi aman untuk terapi regeneratif.
Parmar et Al. <sup>[17]</sup>	2018	Mengisolasi sel mononuklear darah tepi dari individu sehat lalu mengubah dan mendiferensiasi sel tersebut menjadi iPSCs <sup>5</sup> dan sel RPE <sup>6</sup> untuk mengetahui efek yang timbul saat dilakukan dikultur bersama dengan A2E <sup>6</sup> .	Artikel Riset	Sel hiPSC-RPE <sup>7</sup> terbukti dapat mengekspresikan RPE- <i>specific genes</i> , formasi <i>tight junction</i> , dan memiliki kemampuan fagositosis. hiPSC-RPE <sup>9</sup> menggambarkan sel yang rusak dan produksi VEGF-A <sup>8</sup> pada waktu ketika mereka dikultur bersama dengan 10µM dari A2E <sup>8</sup> .	Sel darah dapat dikonversi menjadi iPSCs <sup>7</sup> yang dapat diprogram dan diturunkan menjadi sel RPE <sup>6</sup> dengan struktural dan kemampuan fungsional seperti sel RPE <sup>6</sup> yang sesungguhnya.

#### 4. PEMBAHASAN

##### 4.1 Patogenesis terjadinya AMD

RPE merupakan suatu lapisan tunggal polar padat berpigmen yang terletak di antara saraf retina dan

*choriocapillaris* sehingga membentuk sebuah sawar darah retina.<sup>[18]</sup> RPE berperan penting dalam menjaga homeostasis dari saraf retina termasuk transportasi nutrisi dan zat metabolit

<sup>1</sup> *Age-related Macular Degeneration*

<sup>2</sup> *California Project to Cure Blindness-Retinal Pigment Epithelium 1*

<sup>3</sup> *Human embryonic stem cells*

<sup>4</sup> *Retinal Pigment Epithelium*

<sup>5</sup> *Induced Pluripotent Stem Cells*

<sup>6</sup> *Bis-retinoid N-retinyl-N-retinylidene ethanolamine*

<sup>7</sup> *Human induced pluripotent stem cell-derived Retinal Pigment Epithelium*

<sup>8</sup> *Vascular Endothelial Growth Factor-A*

menuju segmen terluar dari fotoreseptor. Kegagalan fungsi dan kematian sel RPE berpengaruh signifikan terhadap terjadinya AMD, yang merupakan penyebab utama penurunan fungsi penglihatan pada orang-orang lanjut usia di dunia.<sup>[3]</sup>

AMD dipengaruhi oleh akumulasi *drusen* (deposit kuning) di ruang antara membran *Bruch* dan lapisan RPE sehingga menyebabkan elevasi RPE dari membran *Bruch* dan memicu kematian sel *anoikic*.<sup>[19]</sup>

A2E, fluorofor utama dalam lipofuscin, disimpan dalam RPE seiring bertambahnya usia. Telah terbukti beracun bagi sel-sel RPE *in vitro*, dan dapat menimbulkan kerusakan oksidatif dan aktivasi sistem komplemen. Kedua hal itu terlibat dalam patogenesis AMD.<sup>[20]</sup> Selain itu, A2E berhubungan dengan kematian sel dan aktivasi sistem imun pada RPE.<sup>[11]</sup> Saat terpapar cahaya, sistem penglihatan manusia mengalami fotoisomerisasi yaitu perubahan *11-cis-retinal* menjadi *all-trans-retinal* yang mengaktifasi *G-protein coupled receptor* (rhodopsin) sehingga cahaya akan ditransformasikan menjadi sinyal listrik yang dapat menyampaikan rangsang visual ke otak.<sup>[21]</sup>

J. Wang et al., dalam studinya,<sup>[10]</sup> menjelaskan bahwa fotosensitisasi A2E dapat mempercepat proses penuaan RPE dengan menambah jumlah kerusakan DNA, terutama melalui deproteksi dan delesi *telomere*. Pembersihan sisa-sisa dari *all-trans-retinal* di fotoreseptor terjadi secara cepat pada kondisi fisiologis, namun lambat saat kondisi patologis. Penundaan reaksi ini dapat menyebabkan penumpukan konsentrasi dari *all-trans-retinal* sehingga dapat menghasilkan produk samping berupa A2E, dan *all-trans-retinal dimer* (RALdi) dalam RPE.<sup>[10]</sup> Maka, A2E merupakan pemicu kerusakan sel retina yang dapat menyebabkan AMD tipe kering.

#### 4.2 Transplantasi hESC RPEmSubretinal

Transplantasi jaringan berbasis sel punca adalah strategi perawatan yang berpotensi efektif untuk penyakit degeneratif maupun penyakit lain yang

berkaitan dengan kehilangan fungsi sel secara irreguler. Sebuah penelitian terkait dengan teknik, manufaktur, dan pemberian hESC-RPE tingkat klinis yang mengarah pada stabilisasi dan peningkatan visi selama 12 bulan pada dua subjek AMD dengan kehilangan penglihatan yang parah, telah dilakukan.<sup>[13]</sup> Temuan ini mendukung penyelidikan lebih lanjut sebagai strategi pengobatan alternatif untuk AMD.

Sel-sel hESC-RPE menunjukkan sifat fungsional yang sangat mirip dengan RPE asli.<sup>[22]</sup> Ada bukti bahwa transplantasi subretinal dari hESC-RPE dapat melindungi fotoreseptor dan mencegah kebutaan pada degenerasi makula.<sup>[23-25]</sup> RPE menjaga fotoreseptor dengan mendaur ulang fotopigmen, memetabolisme dan menyimpan salah satu komponen fotopigmen, yakni vitamin A.<sup>[21]</sup>

Salah satu strategi pengobatan AMD yang paling menjanjikan pada masa yang akan datang adalah penggantian RPE disfungsional menggunakan terapi transplantasi berbasis sel punca.<sup>[26]</sup> hESC memiliki karakteristik pembaharuan diri yang tidak terbatas,<sup>[27]</sup> dan memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel RPE fungsional.<sup>[13,15,28]</sup> Kelayakan pendekatan baru ini telah dipelajari secara luas.<sup>[2,16,25]</sup> Berdasarkan penelitian da Cruz et Al, temuan penting dari penelitiannya adalah bahwa sel RPE derivat hESC yang ditransplantasikan bertahan setidaknya 12 bulan dengan hanya imunosupresi lokal.<sup>[13]</sup> Meskipun imunosupresi lokal dapat diberikan pada mata tanpa efek samping sistemik, risiko morbiditas okular jangka panjang tetap ada. Dua pasien dalam penelitian tersebut tidak mengalami peningkatan tekanan intraokular maupun kebutuhan untuk obat penurun tekanan.<sup>[13]</sup>

Transplantasi RPE pada manusia telah dilaporkan menggunakan *patch choroid membran RPE-Bruch autologus* yang dipanen dari mata yang sama.<sup>[29]</sup> dan *induced pluripotent stem cell* (iPSC) - yang berasal dari *patch RPE*.<sup>[30]</sup> Keuntungan utama dari sistem ini adalah penanganan mekanis yang mudah. Alat yang dikembangkan juga memungkinkan



pengiriman tambalan yang konsisten dengan retina lokal di atas makula.<sup>[31]</sup>

Penelitian di California oleh Kashani et Al telah mengembangkan pendekatan untuk pengobatan atrofi geografis (GA) yang terkait dengan AMD *non-neovaskular* dengan menanamkan lapisan tunggal hESC-RPE melalui pembedahan pada substrat *parylene* sintesis yang tidak dapat didegradasi, untuk selanjutnya disebut *California Project to Cure Blindness-Retina Pigment Epithelium 1 (CPCB-RPE1)*,<sup>[14]</sup> ke dalam area GA. Substrat sintesis ini dirancang untuk meniru sifat struktural dan fungsional membran *Bruch* dengan menyediakan substrat untuk adhesi RPE dalam lapisan terpolarisasi dan penghalang difusi yang mirip dengan membran *Bruch*.<sup>[32]</sup> Penelitian tersebut melaporkan hasil dari lima subjek yang terdaftar dalam fase *1/2a trial* subjek manusia pertama untuk menilai keamanan dan kemanjuran implan subretinal komposit ini untuk mengobati AMD *non-neovaskular* tingkat lanjut. Hasilnya mendukung keamanan, integrasi anatomi mata, dan aktivitas fungsional implan ini sebagai pengobatan potensial untuk AMD *non-neovaskular*.<sup>[14]</sup> Selain itu, studi hewan coba telah membuktikan mengenai keselamatan, kelangsungan hidup, dan fungsionalitas dari lapisan tunggal hESC-RPE yang dibiakkan pada substrat sintesis dengan sampel tikus yang mengalami degenerasi retina.<sup>[33]</sup> dan kelayakan implantasi subretinal hESC-RPE yang dikultur pada substrat sintesis ini dengan anak babi.<sup>[34]</sup>

#### 4.3 Efek terapeutik, keamanan dan tolerabilitas hESC-RPE

Studi untuk menilai keamanan dan tolerabilitas transplantasi hESC-RPE pada 9 pasien *Stargardt's macular dystrophy* (SMD) dan 9 pasien AMD telah dilakukan di Amerika Serikat.<sup>[15]</sup> Setelah operasi, 13 (72%) dari 18 pasien mengalami peningkatan pigmentasi subretinal dengan RPE yang ditransplantasikan. Untuk AMD dan SMD, jaringan berpigmen ditemukan di perbatasan lesi atrofi serta terjadi peningkatan kepadatan dan ukuran pasca

operasi. Pencitraan tomografi koherensi optik pada area yang ditransplantasikan ini menunjukkan temuan yang konsisten dengan lapisan sel yang melapisi membran *Bruch*.<sup>[15]</sup>

Secara spesifik, tidak ada enkapsulasi sel yang ditransplantasikan dan tidak ada pemutihan retina atau subretinal di daerah yang ditransplantasikan. Selain itu, tidak ada kejadian proliferasi abnormal, pertumbuhan jaringan yang ditransplantasikan di tempat injeksi yang menunjukkan adanya teratoma, jaringan ektopik atau epitel pigmen non-retina,<sup>[35]</sup> maupun masalah keamanan mata yang signifikan lainnya terkait dengan hESC-RPE pada setiap pasien selama pengamatan.<sup>[13,35,36]</sup> Tidak ada mata yang mengalami pelepasan retina, vitreoretinopati proliferasi, atau oklusi mikrovaskular. Hal penting lainnya yaitu tidak ada perubahan angiografi yang terlihat dalam pola sirkulasi vaskular dari retina atau koroid hingga 1 tahun setelah operasi.<sup>[15,35]</sup>

#### 5. KESIMPULAN

Transplantasi hESC-RPE subretinal dapat meningkatkan ketajaman mata pasien AMD tipe kering melalui peningkatan pigmentasi RPE guna melindungi dan menunjang sel-sel fotoreseptor. Keamanan dan tolerabilitasnya terbukti tidak ditemukan proliferasi ataupun respon imun yang abnormal. Hal tersebut berdampak pada peningkatan kualitas hidup pasien AMD.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2018;392(10153):1147–59.
2. Gavrillov S, Papaioannou VE, Landry DW. Alternative Sources of Human Embryonic Stem Cells. 2011.
3. Jonas JB, Cheung CMG, Panda-Jonas S. Updates on the Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. *Asia-Pacific J Ophthalmol* [Internet] 2017;6(6). Available from: <https://journals.lww.com/apjoo/Fulltext>



- t/2017/11000/Updates\_on\_the\_Epidemiology\_of\_Age\_Related\_Macular.5.aspx
4. Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG. Age and Gender Variations in Age-related Macular Degeneration Prevalence in Populations of European Ancestry: A Meta-analysis. *Ophthalmology* [Internet] 2012;119(3):571–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.09.027>
  5. Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, Chen S-J, Jonas JB, Wang JJ, et al. The Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Asians: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology* [Internet] 2010;117(5):921–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.10.007>
  6. Wong W, su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal* 2014;2:e106–e116.
  7. Ferris III FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120(4):844–51.
  8. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet* (London, England) 2012;379(9827):1728–38.
  9. Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron* 2012;75(1):26–39.
  10. Wang J, Feng Y, Han P, Wang F, Luo X, Liang J, et al. Photosensitization of A2E triggers telomere dysfunction and accelerates retinal pigment epithelium senescence. *Cell Death Dis* 2018;9:178.
  11. Anderson OA, Finkelstein A, Shima DT. A2E induces IL-1ss production in retinal pigment epithelial cells via the NLRP3 inflammasome. *PLoS One* 2013;8(6):e67263.
  12. Limoli PG, Vingolo EM, Limoli C, Scalinci SZ, Nebbioso M. Regenerative Therapy by Suprachoroidal Cell Autograft in Dry Age-related Macular Degeneration: Preliminary In Vivo Report. *J Vis Exp* 2018;(132).
  13. da Cruz L, Fynes K, Georgiadis O, Kerby J, Luo YH, Ahmado A, et al. Phase 1 clinical study of an embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium patch in age-related macular degeneration. *Nat Biotechnol* 2018;36(4):328–37.
  14. Kashani AH, Lebkowski JS, Rahhal FM, Avery RL, Salehi-Had H, Dang W, et al. A bioengineered retinal pigment epithelial monolayer for advanced, dry age-related macular degeneration. *Sci Transl Med* [Internet] 2018;10(435):eaao4097. Available from: <http://stm.sciencemag.org/content/10/435/eaao4097.abstract>
  15. Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, Elliott D, Rosenfeld PJ, Gregori NZ, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet* [Internet] 2015;385(9967):509–16. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614613763>
  16. Song WK, Park K-M, Kim H-J, Lee JH, Choi J, Chong SY, et al. Treatment of macular degeneration using embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium: preliminary results in Asian patients. *Stem cell reports* 2015;4(5):860–72.
  17. Parmar VM, Parmar T, Arai E, Perusek L, Maeda A. A2E-associated cell death and inflammation in retinal pigmented epithelial cells from human induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res* 2018;27:95–104.
  18. Sparrow JR, Hicks D, Hamel CP. The retinal pigment epithelium in health and disease. *Curr Mol Med* 2010;10(9):802–23.

19. Chakravarthy U, Evans J, Rosenfeld PJ. Age related macular degeneration. *BMJ* 2010;340(7745):526–30.
20. Anderson OA, Finkelstein A, Shima DT. A2E Induces IL-1 $\beta$  Production in Retinal Pigment Epithelial Cells via the NLRP3 Inflammasome. *PLoS One* [Internet] 2013 [cited 2020 Apr 5];8(6):e67263. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23840644>
21. Barret KE. Vision. In: *Ganong's Review of Medical Physiology* Edition 26. New York: Mc Graw Hills Education; 2019. page 193.
22. Zhu D, Deng X, Spee C, Sonoda S, Hsieh CL, Barron E, et al. Polarized secretion of PEDF from human embryonic stem cell-derived RPE promotes retinal progenitor cell survival. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet] 2011 [cited 2020 Apr 11];52(3):1573–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21087957>
23. Plaza Reyes A, Petrus-Reurer S, Antonsson L, Stenfelt S, Bartuma H, Panula S, et al. Xenotransplanted and Defined Human Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelial Cells Functionally Integrate in a Large-Eyed Preclinical Model. *Stem Cell Reports* 2016;6(1):9–17.
24. Carido M, Zhu Y, Postel K, Benkner B, Cimalla P, Karl MO, et al. Characterization of a mouse model with complete RPE loss and its use for RPE cell transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(8):5431–44.
25. Li Y, Tsai YT, Hsu CW, Erol D, Yang J, Wu WH, et al. Long-term safety and efficacy of human-induced pluripotent stem cell (iPS) grafts in a preclinical model of retinitis pigmentosa. *Mol Med* [Internet] 2012 [cited 2020 Apr 11];18(9):1312–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895806>
26. Szatmári-Tóth M, Ilmarinen T, Mikhailova A, Skottman H, Kauppinen A, Kaarniranta K, et al. Human Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium-Role in Dead Cell Clearance and Inflammation. *Int J Mol Sci* [Internet] 2019;20(4):926. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30791639>
27. Schwartz SD, Hubschman J-P, Heilwell G, Franco-Cardenas V, Pan CK, Ostrick RM, et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet* (London, England) 2012;379(9817):713–20.
28. Koss MJ, Falabella P, Stefanini FR, Pfister M, Thomas BB, Kashani AH, et al. Subretinal implantation of a monolayer of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium: a feasibility and safety study in Yucatán minipigs. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet] 2016;254(8):1553–65. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3386-y>
29. Cereda MG, Parolini B, Bellesini E, Pertile G. Surgery for CNV and autologous choroidal RPE patch transplantation: exposing the submacular space. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet] 2010;248(1):37–47. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00417-009-1201-8>
30. Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, Hirami Y, Morinaga C, Daimon T, et al. Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration. *N Engl J Med* [Internet] 2017;376(11):1038–46. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608368>
31. van Romunde SHM, Polito A, Peroglio Deiro A, Guerriero M, Pertile G. Retinal pigment epithelium-choroid graft with a peripheral retinotomy for exudative age-related macular degeneration: long-term outcome. *RETINA* [Internet] 2019;39(2). Available from: [https://journals.lww.com/retinajournal/Fulltext/2019/02000/RETINAL\\_PIGM](https://journals.lww.com/retinajournal/Fulltext/2019/02000/RETINAL_PIGM)

- ENT\_EPITHELIUM\_CHOROID\_GRA  
FT\_WITH\_A.9.aspx
32. Lu B, Tai Y-C, Humayun MS. Microdevice-based cell therapy for age-related macular degeneration. *Dev Ophthalmol* 2014;53:155–66.
  33. Thomas BB, Zhu D, Zhang L, Thomas PB, Hu Y, Nazari H, et al. Survival and Functionality of hESC-Derived Retinal Pigment Epithelium Cells Cultured as a Monolayer on Polymer Substrates Transplanted in RCS Rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet] 2016;57(6):2877–87. Available from: <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19238>
  34. Fernandes RAB, Stefanini FR, Falabella P, Koss MJ, Wells T, Diniz B, et al. Development of a new tissue injector for subretinal transplantation of human embryonic stem cell derived retinal pigmented epithelium. *Int J Retin Vitro* [Internet] 2017;3:41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29093829>
  35. Mehat MS, Sundaram V, Ripamonti C, Robson AG, Smith AJ, Borooah S, et al. Transplantation of Human Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelial Cells in Macular Degeneration. *Ophthalmology* [Internet] 2018;125(11):1765–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29884405>
  36. Diniz B, Thomas P, Thomas B, Ribeiro R, Hu Y, Brant R, et al. Subretinal Implantation of Retinal Pigment Epithelial Cells Derived From Human Embryonic Stem Cells: Improved Survival When Implanted as a Monolayer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet] 2013;54(7):5087–96. Available from: <https://doi.org/10.1167/iovs.12-11239>

# TOCILIZUMAB SEBAGAI TERAPI ANTIBODI MONOKLONAL PADA PASIEN COVID-19 DENGAN SINDROM GANGGUAN PERNAPASAN AKUT

Muhammad Thifan Satyagraha<sup>1</sup>, Graceanne Sheridan<sup>2</sup>, Vito Etenio Ade Laryan<sup>3</sup>, Gibran Chandra Syarif Hidayatullah<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Program Studi S1 Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang

## ABSTRAK

### Korespondensi:

Muhammad Thifan Satyagraha

### Email Korespondensi:

thifansatya@student.undip.ac.id

### Riwayat Artikel

Diterima: 15 – 08 – 2021

Selesai revisi: 02– 11 – 2021

### DOI :

10.53366/jimki.v9i3.488

**Pendahuluan:** Sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) merupakan penyebab utama kematian pasien *coronavirus disease 2019* (COVID-19) yang dirawat di unit perawatan intensif (ICU). Salah satu pemicunya adalah badai sitokin yang ditandai dengan peningkatan sitokin proinflamasi seperti interleukin 6 (IL-6). Hal ini mengindikasikan bahwa penghambat IL-6 berupa antibodi monoklonal diperlukan untuk mengatasi hal tersebut.

**Metode:** Artikel ini merupakan tinjauan pustaka dengan menggunakan mesin pencari *Pubmed*, *ScienceDirect*, *Nature*, *Proquest*, dan *SpringerLink* dengan kata kunci berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

**Hasil:** 224 artikel ditemukan dan disaring berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Sebanyak 45 artikel memenuhi kriteria inklusi dan 4 artikel dari total tersebut dipilih karena termasuk dalam artikel riset dan/atau uji klinis.

**Pembahasan:** COVID-19 dengan ARDS ditegakkan bila seseorang yang telah terkonfirmasi COVID-19 dengan *polymerase chain reaction* (PCR) spesifik memenuhi kriteria modifikasi Kigali 2016. Sindrom gangguan pernapasan akut dapat memburuk secara cepat menjadi gagal napas dan menyebabkan kegagalan multiorgan sehingga memerlukan penanganan di ICU. Tocilizumab merupakan antibodi monoklonal yang berperan sebagai immunosupresor yang memblokir reseptor IL-6 sehingga dapat mencegah terjadinya badai sitokin sebagai penyebab terjadinya ARDS, meningkatkan status klinis, dan menurunkan angka kematian pada pasien COVID-19.

**Simpulan:** Tocilizumab dapat meningkatkan status klinis dan mengurangi angka kematian pasien COVID-19 derajat berat atau kritis dengan ARDS serta pemberiannya perlu kewaspadaan karena dapat berpotensi meningkatkan risiko penyakit infeksi.

**Kata Kunci:** Antibodi monoklonal, badai sitokin, COVID-19, sindrom gangguan pernapasan akut

# TOCILIZUMAB AS MONOCLONAL ANTIBODY THERAPY IN COVID-19 PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

## ABSTRACT

**Background:** Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is the main cause of death for coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients who are treated in the intensive care unit (ICU). It caused by cytokine storm which is characterized by an increase in proinflammatory cytokines such as interleukin 6 (IL-6). This indicates that IL-6 inhibitors of monoclonal antibodies are needed to overcome this problem.

**Methods:** This article is a literature review using the search engines Pubmed, ScienceDirect, Nature, Proquest, and SpringerLink with the keywords based on inclusion criteria and exclusion criteria.

**Results:** 224 articles were found and filtered based on the inclusion and exclusion criteria. A total of 45 articles met the inclusion and 4 articles of which were selected because they were included in research articles and/or clinical trials.

**Discussion:** COVID-19 with ARDS is diagnosed when a person who has confirmed COVID-19 by specific polymerase chain reaction (PCR) meets the modified Kigali criteria 2016. ARDS can rapidly progress to respiratory failure and lead to multiorgan failure requiring treatment in the ICU. Tocilizumab is a monoclonal antibody that acts as an immunosuppressor that blocks the IL-6 receptor so that it can prevent cytokine storms as the cause of ARDS, improve clinical status, and reduce mortality in COVID-19 patients.

**Conclusion:** Tocilizumab can improve clinical status and reduce mortality in severe or critical COVID-19 patients with ARDS and its administration requires caution because it can potentially increase the risk of infectious diseases.

**Keywords:** Acute respiratory distress syndrome, COVID-19, cytokine storm, monoclonal antibody

## 1. PENDAHULUAN

Pandemi *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) telah menyebar ke seluruh negara di dunia sehingga menimbulkan banyak insidensi kematian. Sindrom gangguan pernapas akut merupakan penyebab utama kematian pasien COVID-19 yang dirawat di *intensive care unit* (ICU).<sup>[1,2]</sup> Sebuah studi dari 24 pasien melaporkan bahwa 50% pasien meninggal dalam 14 hari<sup>[3]</sup>, sedangkan mortalitas dalam laporan lain berkisar antara 28% hingga 78%.<sup>[4,5]</sup> Angka kematian meningkat pada pasien yang mengalami peradangan sistemik.<sup>[1,2]</sup>

Penanda peradangan seperti *C-reactive-protein* (CRP), ferritin, dan interleukin 6 (IL-6) secara signifikan dikaitkan dengan mortalitas.<sup>[2,6]</sup> Selain itu, kegagalan fungsi multiorgan pada pasien COVID-19 dengan sindrom gangguan

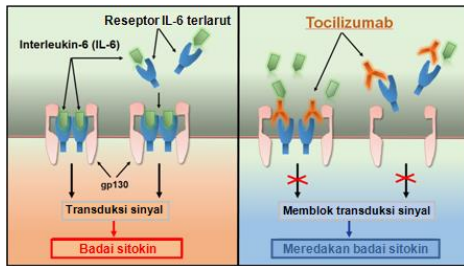
pernapasan akut dapat disebabkan oleh badai sitokin.<sup>[7]</sup> Sebagian besar hiperinflamasi pasca infeksi virus pada minggu kedua merepresentasikan tingkat keparahan penyakit.<sup>[8]</sup>

Beberapa kasus COVID-19 derajat berat menunjukkan bukti laboratorium peradangan sistemik yang mirip dengan *cytokine release syndrome* (CRS).<sup>[9]</sup> CRS ditandai dengan peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-6.<sup>[9,10]</sup> Oleh karena itu, upaya guna memblokir reseptor IL-6 dapat mengurangi respons inflamasi.<sup>[9]</sup>

Tocilizumab merupakan salah satu antibodi monoklonal yang berfungsi memblokir reseptor IL-6 dan telah terbukti keamanan dan efektivitasnya dalam terapi rheumatoid arthritis serta belum ada laporan mengenai efek samping dari penggunaan obat tersebut.<sup>[11,12]</sup>



Mekanisme kerja tocilizumab dapat dilihat pada gambar 1<sup>[12]</sup>.



**Gambar 1.** Mekanisme Kerja Tocilizumab Meredakan Badai Sitokin dengan Memblok Reseptor IL-6

Jumlah pasien dengan COVID-19 dengan sindrom gangguan pernapasan akut dapat melebihi kapasitas maksimum ICU di daerah tertentu, sebagaimana di Italia dan Indonesia. Hal ini disebabkan oleh kurangnya jumlah tempat tidur yang tersedia di ICU. Selain itu, banyak pasien telah menerima perawatan suportif maksimum, termasuk ventilasi non-invasif di bangsal medis sehingga pasien lainnya harus menunggu akses ke ICU dan membutuhkan pendekatan terapi lebih lanjut. Dengan demikian, perawatan diperlukan untuk mengurangi kematian dan mencegah masuknya pasien ke ICU.<sup>[13]</sup>

Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengidentifikasi pengaruh pemberian terapi antibodi monoklonal yang berfokus pada penghambat reseptor

IL-6 yaitu tocilizumab pada pasien COVID-19 dengan sindrom gangguan pernapasan akut.

**2. METODE**

Artikel ini merupakan tinjauan pustaka dengan menggunakan mesin pencari berupa *Pubmed*, *Scencedirect*, *Proquest*, dan *SpringerLink* dengan kata kunci: *acute respiratory distress syndrome*, COVID-19, *cytokine storm*, *monoclonal antibody* berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi yang digunakan adalah sumber literatur yang difokus pada terapi antibodi monoklonal terhadap pasien COVID-19 dengan sindrom gangguan pernapasan akut dan diterbitkan antara tahun 2011-2020, serta artikel berupa artikel riset dan/atau uji klinis. Kriteria eksklusinya adalah artikel yang membahas antibodi monoklonal selain IL-6.

**3. HASIL**

Berdasarkan tinjauan pustaka, 224 artikel ditemukan dan disaring berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Sebanyak 45 artikel memenuhi kriteria inklusi dan sisanya tidak digunakan karena memenuhi kriteria eksklusi. Dari 45 artikel, 4 artikel dipilih karena termasuk dalam artikel riset dan/atau uji klinis. Penjelasan dari artikel tersebut terangkum dalam tabel 1.

**Tabel 1** Hasil Pencarian Terapi Tocilizumab

Penulis	Tahun	Tujuan	Desain Penelitian	Hasil	Kesimpulan
T Klopfenstein et al <sup>[14]</sup>	2020	Membandingkan hasil terapi antara pasien yang diobati dengan TCZ <sup>1</sup> dan yang tidak diobati dengan TCZ <sup>1</sup> terhadap angka kematian pasien COVID-19 <sup>2</sup> .	Retrospective case-control study	Angka kematian pasien pneumonia karena COVID-19 <sup>2</sup> yang tidak diobati TCZ <sup>1</sup> lebih tinggi daripada yang diobati TCZ <sup>1</sup> (72% vs 25%, p=0,002). Setelah 7 hari, hasil pemberian TCZ <sup>1</sup> pada 51 pasien mengalami penurunan suhu tubuh dan kadar CRP <sup>3</sup> serta peningkatan signifikan jumlah limfosit (p<0,001).	TCZ <sup>1</sup> dapat mengurangi angka kematian pasien COVID-19 <sup>2</sup>
Morena et al <sup>[15]</sup>	2020	Menganalisis pengaruh pemberian TCZ <sup>1</sup> pada 51 pasien COVID-19	Open-label prospective study	Setelah 7 hari, hasil pemberian TCZ <sup>1</sup> pada 51 pasien mengalami penurunan suhu tubuh dan kadar CRP <sup>3</sup> serta peningkatan signifikan jumlah limfosit (p<0,001).	TCZ <sup>1</sup> dapat memberikan efek antipiretik dan antiinflamasi, namun pasien COVID-19 yang kritis berisiko mengalami infeksi sekunder.
Xu et al <sup>[11]</sup>	2020	Menganalisis efikasi TCZ <sup>1</sup>	Studi	Dari 20 pasien yang	TCZ <sup>1</sup> dapat memperbaiki

<sup>1</sup> Tocilizumab

<sup>2</sup> *Coronavirus Disease 2019*

<sup>3</sup> *C Reactive Protein*

		pada pasien COVID-19 <sup>2</sup> berat.	Retrospektif	diberi TCZ <sup>1</sup> , kadar limfosit darah perifer kembali normal pada hari ke-5 setelah pengobatan dan tidak ditemukan adanya efek samping serta semua pasien dipulangkan pada hari ke-15.	status klinis secara cepat pada pasien COVID-19 <sup>2</sup> yang berat dan menjadi pengobatan yang efektif guna mengurangi angka kematian.
Toniati et al <sup>[16]</sup>	2020	Menganalisis efek terapi TCZ <sup>1</sup> terhadap 100 pasien COVID-19 <sup>2</sup> di Brescia, Italia.	<i>Single Center Study</i>	Dari 42 pasien yang diberi TCZ <sup>1</sup> di ICU <sup>4</sup> , 74% pasien mengalami perbaikan status klinis dan sisanya meninggal.	Pemberian TCZ <sup>1</sup> pada pasien COVID-19 <sup>2</sup> derajat berat dapat memperbaiki status klinis secara signifikan dan cepat.

---

<sup>4</sup> *Intensive Care Unit*

**4. PEMBAHASAN**

**4.1. Sindrom Gangguan Pernapasan Akut pada Pasien COVID-19**

Mayoritas pasien COVID-19 bermanifestasi sebagai demam, batuk, myalgia dan/atau kelelahan saat onset gejala. Sekitar 25% pasien akan timbul komplikasi berupa sindrom gangguan pernapasan akut. Hal ini dapat memburuk secara cepat menjadi gagal napas dan dan menyebabkan kegagalan multiorgan sehingga memerlukan penanganan di ICU.<sup>[17,18]</sup>

Diagnosis pasien COVID-19 dengan sindrom gangguan pernapasan akut ditegakan bila seseorang yang telah terkonfirmasi COVID-19 dengan *polymerase chain reaction* (PCR) spesifik memenuhi kriteria modifikasi Kigali 2016 (tabel 2).<sup>[19]</sup> Kondisi ini jarang terdiagnosis ketika di ICU.<sup>[20]</sup> Gejala ini muncul pada 42% pasien COVID-19 dan antara 61% - 81% dari pasien, membutuhkan perawatan ICU.<sup>[21]</sup> Kondisi ini dapat diprediksi selama beberapa hari. Waktu rata – rata untuk intubasi 8,5 hari setelah onset gejala pada pasien di Singapura.<sup>[22]</sup> Hal ini mirip dengan laporan sebelumnya yang menyatakan bahwa sindrom gangguan pernapasan akut muncul pada hari ke 8 – 9 setelah onset gejala.<sup>[18,22]</sup>

**Tabel 2** Modifikasi Kriteria Diagnostik Sindrom Gangguan Pernapasan Akut<sup>[19]</sup>

	Kriteria
<b>Onset</b>	Terjadi dalam waktu 1 minggu setelah onset gejala
<b>Oksigenasi</b>	SpO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> ≤ 315
<b>Kebutuhan PEEP<sup>5</sup></b>	Tidak membutuhkan PEEP <sup>5</sup> , konsisten dengan definisi AECC <sup>6</sup>
<b>Gambaran radiologis</b>	Opasitas bilateral tidak sepenuhnya disebabkan oleh efusi, kolaps lobar/paru, atau nodul dengan radiografi dada atau USG
<b>Penyebab edema</b>	Gagal napas tidak sepenuhnya disebabkan oleh gagal jantung atau kelebihan cairan (perlu penilaian objektif, seperti ekokardiografi, untuk menyingkirkan edema hidrostatik jika tidak ada faktor risiko)

<sup>5</sup> Positive end expiratory pressure

<sup>6</sup>American European Consensus Conference

Tingkat pernapasan dan saturasi oksigen adalah dua parameter penting untuk menilai kondisi klinis pasien dan memungkinkan dalam mendeteksi dini sindrom gangguan pernapasan akut. Seorang pasien yang memenuhi salah satu dari kondisi berikut ini mungkin memiliki penyakit parah dan memerlukan evaluasi lebih lanjut. Kondisi tersebut meliputi laju pernapasan ≥ 30 napas / menit, pO<sub>2</sub> ≤ 92%, dan tekanan parsial oksigen (PaO<sub>2</sub>) ≤ 300 mmHg. Beberapa tes darah juga dapat membantu. Di Singapura, tercatat bahwa peningkatan CRP dan jumlah neutrofil darah disertai dengan limfopenia lebih umum terjadi pada pasien yang membutuhkan ventilasi mekanik invasif guna mengatasi sindrom gangguan pernapasan akut pada pasien COVID-19.<sup>[22-24]</sup>

Berbagai bukti menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 menyebabkan respons peradangan di saluran pernapasan bawah dan cedera paru-paru.<sup>[24-26]</sup> Kumpulan partikel virus menyerang mukosa pernapasan terlebih dahulu dan menginfeksi sel-sel lainnya sehingga memicu respons imun tubuh.<sup>[27]</sup> Hal ini menyebabkan respons inflamasi sistemik atau badai sitokin terjadi. Badai sitokin bersifat mematikan dan tidak terkendali di dalam tubuh yang dihasilkan dari pelepasan sejumlah besar sitokin proinflamasi (IFN-α, IFN-γ, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF-α, tgfβ, dll.) dan kemokin (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, dll.) dari sel-sel efektor imun pada infeksi SARS-CoV-2, yang mungkin dikaitkan dengan kondisi kritis pasien COVID-19.<sup>[28]</sup>

**4.2. Terapi Antibodi Monoklonal**

Antibodi monoklonal berpotensi sebagai terapi pencegahan dan pengobatan suatu infeksi.<sup>[29]</sup> Manfaat obat ini telah ditunjukkan dalam percobaan dengan sampel hewan untuk antibodi monoklonal SARS-CoV dan MERS-CoV. Mayoritas orang yang baru pulih dari infeksi SARS-CoV-2 akan menghasilkan respons imun seluler dan humoral terhadap virus tersebut. Beberapa peneliti telah mengumpulkan plasma konvalesen dan mengukur titer netralisasi SARS-CoV-

2.<sup>[30]</sup> Joyner *et al.*<sup>[31]</sup> memberikan 1-2 unit plasma konvalesen kepada 5000 pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 yang parah ataupun yang mengancam jiwa. Para peneliti melaporkan kejadian kurang dari 1% mengalami efek samping parah dan insidensi kematian sebesar 14,9% disertai riwayat infeksi parah setelah 7 hari.<sup>[31,32]</sup>

Beberapa antibodi monoklonal siap memasuki uji klinis selama musim panas tahun 2020. Percobaan terapeutik akan mencakup pengobatan pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 dengan berbagai tingkat penyakit guna menghambat perkembangan penyakit. Sebagian besar antibodi monoklonal memiliki waktu paruh sekitar 3 minggu untuk IgG sehingga infus tunggal harus cukup. Yang perlu dipertimbangkan adalah efek dari keragaman virus sehingga penting untuk memantau munculnya mutasi virus yang resisten di bawah tekanan selektif dari pengobatan antibodi monoklonal. Oleh karena itu, antibodi monoklonal telah dipilih untuk menargetkan *viral spike* dan beberapa produk akan berupa kombinasi 2 antibodi monoklonal yang menargetkan situs berbeda pada *spike protein*.<sup>[32]</sup>

#### 4.3. Pemberian Tocilizumab terhadap Pasien COVID-19 dengan sindrom gangguan pernapasan akut

Tocilizumab merupakan antibodi monoklonal yang berperan sebagai immunosupresor yang memblokir reseptor IL-6. Obat ini dilisensikan di Amerika Serikat dan Eropa untuk reseptor antigen *chimeric antigen T-cell* yang diinduksi sindrom pelepasan sitokin. Obat ini efektif dalam menekan sindrom badai sitokin yang terkait dengan COVID-19 yang parah<sup>[33,34]</sup>.

Xu *et al.*<sup>[11]</sup> melaporkan serangkaian kasus 21 pasien COVID-19 yang parah menerima tocilizumab bersamaan dengan lopinavir dan metilprednisolon. Para peneliti mengamati resolusi demam pada hari berikutnya dan peningkatan saturasi oksigen. Penanda inflamasi dan pencitraan *computerized tomography* (CT) dada juga menunjukkan

perbaikan dalam waktu seminggu pada sebagian besar pasien.

Roumier *et al.*<sup>[35]</sup>, dalam penelitian mereka terhadap 30 pasien COVID-19 dengan tingkat yang parah hingga kritis di Perancis yang menerima tocilizumab, mencatat bahwa tocilizumab secara signifikan mengurangi kebutuhan ventilasi mekanik jika dibandingkan dengan pasien kontrol [*weighted odds ratio* (OR)= 0,42; 95% *Confidence Interval* (CI) = 0,20-0,89; *Probability* (P) = 0,025] dan mengurangi risiko pasien untuk masuk ICU pada mereka yang dirawat di luar ICU (OR = 0,17; 95% CI: 0,06-0,48; P = 0,001).

Toniati *et al.*<sup>[16]</sup> meneliti 100 pasien COVID-19 yang diobati dengan TCZ. Mayoritas pasien adalah lanjut usia dan jenis kelaminnya adalah laki-laki, serta memiliki penyakit penyerta (hipertensi 46%, obesitas 31%, diabetes 17%, dan penyakit kardiovaskular 16%). Pada 24-72 jam setelah pemberian TCZ, 58 pasien menunjukkan perbaikan klinis yang cepat, 37 pasien lebih stabil dibandingkan dengan kondisi sebelum pemberian TCZ, dan 5 pasien memburuk. Pada saat pemberian TCZ, semua pasien menunjukkan limfopenia (di bawah  $1 \times 10^3$  sel/ $\mu$ L) dan peningkatan penanda inflamasi seperti CRP, fibrinogen, feritin, dan IL-6. Sepuluh hari kemudian, jumlah limfosit meningkat, terutama pada pasien yang membaik. Kadar CRP, fibrinogen dan feritin menurun menuju kisaran normal, sedangkan kadar D-Dimer dan IL-6 meningkat baik pada pasien yang membaik maupun yang memburuk.

Tocilizumab dapat mengurangi angka kematian pasien pneumonia berat karena infeksi SARS-CoV-2.<sup>[14]</sup> Hal ini dibuktikan dengan studi retrospektif yang membandingkan hasil terapi antara pasien pneumonia berat yang diobati tocilizumab dengan yang tidak diberi obat tersebut. Hasilnya menunjukkan bahwa angka kematian pasien pneumonia yang tidak diberi tocilizumab lebih tinggi dibandingkan dengan yang diberi tocilizumab (72% dibandingkan 25%, P = 0,002). Selain itu, obat ini dapat memperbaiki status klinis secara cepat pada pasien COVID-19 berat dengan

manifestasi klinis berupa sindrom gangguan pernapasan akut.<sup>[11,16]</sup> Namun, Morena *et al*<sup>[15]</sup> mencatat dalam studinya mendapatkan bahwa pasien yang sakit kritis berisiko tinggi terkena infeksi lain akibat penggunaan obat tocilizumab. Meskipun begitu, tocilizumab berefek cepat dalam mengatasi demam dan mengurangi penanda inflamasi.<sup>[16,36]</sup>

Dari tinjauan sistematis dan meta-analisis *Randomized Controlled Trial* (RCT) yang dilakukan pada pasien dengan rheumatoid arthritis, tocilizumab berkaitan dengan peningkatan risiko efek samping infeksi pernapasan.<sup>[37]</sup> Hal tersebut menjadikan tocilizumab dimasukan dalam daftar kotak hitam *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai peringatan risiko terjadinya infeksi serius seperti Tuberkulosis (TB), infeksi bakteri, jamur, dan virus.<sup>[38,39]</sup>

Pasien yang menerima tocilizumab dapat menimbulkan infeksi TB aktif.<sup>[40]</sup> Namun, hal itu diamati di negara-negara dengan risiko TB tinggi, seperti Thailand, Spanyol, Afrika Selatan, Peru, Singapura, Brasil, Meksiko, dan tak terkecuali di Indonesia. Data pada sejumlah besar pasien yang diberi tocilizumab menunjukkan risiko reaktivasi TB yang sangat rendah atau tidak ada. Kasus sporadis yang dilaporkan dari praktik klinis harian terjadi di negara-negara yang berisiko TB tinggi sehingga meningkatkan risiko infeksi TB primer daripada reaktivasi infeksi laten TB.<sup>[41]</sup>

Hanya 2 pedoman yang merekomendasikan tocilizumab dalam algoritma manajemen COVID-19. Pedoman *National Health Commission* (NHC) merekomendasikan penggunaan tocilizumab pada COVID-19 derajat berat pada paru-paru bilateral yang luas dan peningkatan IL-6.<sup>[42]</sup> Pedoman *The Italian Society of Infectious and Tropical Diseases* (SIMIT) menyarankan pemberian tocilizumab pada pasien COVID-19 kritis dengan sindrom gangguan pernapasan akut.<sup>[43]</sup> Namun, bukti saat ini tidak cukup untuk mendukung penggunaan tocilizumab di luar uji klinis.

## 5. KESIMPULAN

Tocilizumab berperan sebagai terapi antibodi monoklonal yang dapat digunakan untuk memperbaiki status klinis dan mengurangi angka kematian pasien COVID-19 derajat berat atau kritis dengan sindrom gangguan pernapasan akut serta pemberiannya perlu kewaspadaan karena dapat berpotensi meningkatkan risiko penyakit infeksi.

Penelitian lebih lanjut diperlukan guna mencegah atau mengatasi badai sitokin yang dapat menimbulkan sindrom gangguan pernapasan akut sehingga diharapkan dapat mengurangi angka kematian serta risiko masuk ICU pada pasien COVID-19 derajat berat di Indonesia.

### **Conflict of Interest**

Penulis tidak memiliki konflik, kerja sama, atau hubungan terhadap pihak manapun baik komersial maupun non-komersial seperti afiliasi, keyakinan, dan sebagainya terkait materi yang dibahas dari artikel ini.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. 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* [Internet] 2020 [cited 2020 Jun 23];395(10229):1054–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076/>
2. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [Internet]. *Intensive Care Med*.2020 [cited 2020 Jun 23];46(5):846–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-05991-x>
3. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med* [Internet] 2020 [cited 2020



- Jun 23];382(21):2012–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/N EJMoA2004500>
4. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients with COVID-19 in Washington State [Internet]. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2020 [cited 2020 Jun 23];323(16):1612–4. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763485>
  5. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet] 2020 [cited 2020 Jun 23];323(16):1574–81. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764365>
  6. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1021–8.
  7. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *J Infect* 2020;80(6):607–13.
  8. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* [Internet] 2020;39(5):405–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32362390>
  9. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55(5):105954.
  10. Wang Z, Han W. Biomarkers of cytokine release syndrome and neurotoxicity related to CAR-T cell therapy. *Biomark Res* 2018;6:4.
  11. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117(20):10970–5.
  12. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J. Transl. Med.* 2020;18(1):164.
  13. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? [Internet]. *Lancet* 2020 [cited 2020 Jun 23];395(10231):1225–8. Available from: [/pmc/articles/PMC7102589/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32362390)
  14. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Balblanc J-C, Badie J, Royer P-Y, et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Médecine Mal Infect* [Internet] 2020; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20301293>
  15. Morena V, Milazzo L, Oreni L, Bestetti G, Fossali T, Bassoli C, et al. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. *Eur J Intern Med* [Internet] 2020;76:36–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32448770>
  16. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun. Rev.* 2020;19(7):102568.
  17. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet] 2020 [cited

- 2020 Jun 23];395(10223):497–506. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620301835/fulltext>
18. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061–9.
  19. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, Officer L, et al. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(1):52–9.
  20. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016;315(8):788–800.
  21. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;
  22. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust* [Internet] 2020 [cited 2020 Jun 28];213(2):n/a-n/a. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32572965>
  23. Younan P, Iampietro M, Nishida A, Ramanathan P, Santos RI, Dutta M, et al. Ebola virus binding to Tim-1 on T lymphocytes induces a cytokine storm. *MBio* 2017;8(5).
  24. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507–13.
  25. Zhang Y, Geng X, Tan Y, Li Q, Xu C, Xu J, et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomed Pharmacother* [Internet] 2020;127:110195. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220303875>
  26. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv* [Internet] 2020;2020.02.06.20020974. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/02/09/2020.02.06.20020974.abstract>
  27. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev* 2012;76(1):16–32.
  28. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395.
  29. Saphire EO, Schendel SL, Gunn BM, Milligan JC, Alter G. Antibody-mediated protection against Ebola virus. *Nat Immunol* 2018;19(11):1169–78.
  30. Liu STH, Lin H-M, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. *medRxiv* [Internet] 2020;2020.05.20.20102236. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/05/22/2020.05.20.20102236.abstract>
  31. Joyner M, Wright RS, Fairweather D, Senefeld J, Bruno K, Klassen S, et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. *medRxiv Prepr. Serv. Heal. Sci.*2020;

32. Marovich M, Mascola JR, Cohen MS. Monoclonal Antibodies for Prevention and Treatment of COVID-19. *JAMA* [Internet] 2020; Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10245>
33. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* (London, England) 2020;395(10229):1033–4.
34. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 2020;34(2).
35. Roumier M, Paule R, Groh M, Valle A, Ackermann F. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. *medRxiv* [Internet] 2020;2020.04.20.20061861. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/22/2020.04.20.20061861.abstract>
36. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* [Internet] 2020;579(7798):265–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
37. Geng Z, Yu Y, Hu S, Dong L, Ye C. Tocilizumab and the risk of respiratory adverse events in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37(2):318–23.
38. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* [Internet] 2017;77(17):1865–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29094311>
39. Alten R. Tocilizumab: a novel humanized anti-interleukin 6 receptor antibody for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet] 2011;3(3):133–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22870473>
40. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2011;13(5):R141.
41. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Petrone L, Ippolito G, Goletti D. Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Receiving Non-Anti-TNF-Targeted Biologics. *Mediators Inflamm* [Internet] 2017;2017:8909834. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28659665>
42. Wang S-X, Wang Y, Lu Y-B, Li J-Y, Song Y-J, Nyamangerelt M, et al. Diagnosis and treatment of novel coronavirus pneumonia based on the theory of traditional Chinese medicine. *J Integr Med* [Internet] 2020;S2095-4964(20)30037-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446813>
43. Lombardy Section Italian Society Infectious And Tropical Diseases -. *Vademecum for the treatment of people with COVID-19*. Edition 2.0, 13 March 2020. *Le Infez Med* 2020;28(2):143–52.

# PENELUSURAN POTENSI FASXIATOR SEBAGAI ANTIKOAGULAN ALTERNATIF YANG MENCEGAH TROMBOSIS MELALUI INHIBISI SISTEM AKTIVASI KONTAK

## Terobosan Penggunaan Racun Ular dalam Mengencerkan Darah yang Terkoagulasi secara Patologis

Nadine Aurelie,<sup>1</sup>

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

### ABSTRAK

**Korespondensi:**

*Nadine Aurelie*

**Email Korespondensi:**

*Nadine.aurelie@ui.ac.id*

**Riwayat Artikel**

Diterima: 15 – 08 – 2021  
Selesai revisi: 28 – 10 – 2021

**DOI :**  
10.53366/jimki.v9i3.476

**Pendahuluan:** Trombosis, ketidakseimbangan interaksi dari komponen-komponen darah, berkontribusi besar terhadap kematian yang terjadi di seluruh dunia. Oleh karena itu, diperlukan pengobatan yang dapat membalikkan kondisi pembekuan darah maupun hiperkoagulabilitas. Namun, pengobatan yang digunakan dalam mengobati penyakit yang didasarkan oleh mekanisme trombosis memberikan efek samping yang dapat dilihat dalam jangka pendek maupun jangka panjang, terutama peningkatan risiko pendarahan. Maka dari itu, diperlukan suatu alternatif dalam mengatasi masalah trombosis tanpa menimbulkan efek samping signifikan yang dapat membahayakan nyawa pengguna obat antikoagulan. Solusi dari masalah tersebut tidak lain telah disediakan oleh alam, yakni protease inhibitor yang didapatkan melalui racun ular Bungarus fasciatus, Fasxiator

**Pembahasan:** Fasxiator dapat mengencerkan darah melalui inhibisi mekanisme Contact Activation System (CAS), secara spesifik menghambat factor XIa. Keuntungan dari inhibisi penggumpalan darah melalui metode CAS adalah tidak terpengaruhnya hemostasis normal sehingga meminimalisasikan permasalahan pendarahan yang lazim terjadi pada penggunaan obat antikoagulan lain. Penelitian pada hewan percobaan tikus menunjukkan selektivitas yang tinggi terhadap faktor XIa, efektivitas, dan profil keamanan yang tinggi dari Fasxiator memungkinkan penggunaan Fasxiator sebagai antikoagulan di masa depan. **Simpulan:** Jelaskan simpulan yang dapat diambil dari isi artikel yang dibuat

**Kata Kunci:** Antikoagulan, Fasxiator, Hemostasis, Sistem Aktivasi Kontak, Trombosis

# DISSECTING FASXIATOR POTENTIAL AS ALTERNATIVE ANTICOAGULANT BY PREVENTING THROMBOSIS THROUGH INHIBITION OF CONTACT ACTIVATION SYSTEM

## Breakthrough of Snake venom usage to thin pathologically coagulated blood

### ABSTRACT

**Background:** *Thrombosis, an imbalanced interaction between blood components, contributes greatly to deaths that occur worldwide. Therefore, treatment that can reverse the condition of blood clotting and hypercoagulability is essential. However, the drugs used to treat thrombosis-based diseases have side effects that can be seen in short and long term, particularly an increased risk of bleeding. Therefore, an alternative treatment is needed to overcome the problem of thrombosis without causing significant side effects that can endanger the lives of anticoagulant drug users. The solution to this problem is none other than nature provided, a protease inhibitor obtained through the venom of the Bungarus fasciatus snake, Fasxiator.*

**Discussion:** *Fasxiator can dilute blood through the inhibition of Contact Activation System (CAS) mechanism, specifically inhibiting factor Xla. The advantage of blood clotting inhibition through the CAS method is that it does not affect normal hemostasis, thereby minimizing the bleeding problems that are common with other anticoagulant drugs. Animal studies in rats demonstrated properties of high target selectivity for factor Xla, effectiveness, and high safety profile of Fasxiator, enabling the application of Fasxiator as an anticoagulant in the future.*

**Conclusion:** *Therefore, based on the discussion that has been explained above, Fasxiator has the potential to be used as an anticoagulant on humans in the future due to its high selectivity, effectivity, and safety in previous animal studies.*

**Keywords:** *Anticoagulant, Contact Activation System, Fasxiator, Hemostasis, Thrombosis*

### 1. PENDAHULUAN

Human's body has been created to perfectly adapt toward current environment. When there is disruption at skin epithelia barrier, numerous cascades will be executed to patch the hole. Hemostasis is essential to prevent excessive blood loss, thus ensuring adequate organ perfusion.<sup>1</sup> However, dysregulation of this mechanism may lead to thrombosis, which was estimated in 2010 responsible for 1 in 4 death globally.<sup>1,2</sup> This pathology encompasses several diseases, including ischemic heart disease, myocardial infarction, ischemic stroke, atrial fibrillation, and venous thromboembolism.<sup>2</sup>

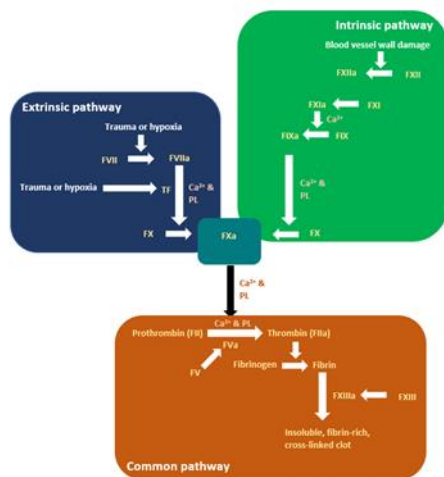
In order to reverse the hypercoagulability state, additional and appropriate anticoagulant is essential to maintain fluidity of blood. However, continued usage leads to high bleeding risk as the

current anticoagulant medication disturb the physiological process of normal coagulation, along with other side effects that appear in short and long amount of time application, including osteoporosis, heparin-induced thrombocytopenia, hypersensitivity, interaction with other drug or food, or even damaging kidney organ.<sup>1,3</sup> Therefore, alternative anticoagulant targeting other blood clotting mechanism is required to avoid hemostatic disruption and outwit the adverse effect matters. These matters lead to the recommendation of Fasxiator, protein substance collected from Bungarus fasciatus snake's venom that can act as the alternative anticoagulant which does not hinder physiological clotting process, also hopefully able to solve other problems circulating the usual usage of anticoagulant through new approach.



## 2. PEMBAHASAN

Coagulation process is a harmonic orchestration between blood components in molecular and tissue scales through intrinsic, extrinsic, and common pathways. Vascular injury or hypoxia will commence extrinsic pathway through circulating tissue factor, whereas intrinsic pathway will be commenced through contact between factor XI, XII, prekallikrein, and high molecular weight kininogen (HK) with kaolin or other molecules such as extracellular DNA, RNA, and inorganic polyphosphates, depending on site activation. Both intrinsic and extrinsic will lead to the activation of factor Xa that initiates common coagulation pathway.<sup>1</sup>



**Figure 1.** Coagulation pathways<sup>[1]</sup>

Intrinsic pathway, or infamously known as Contact Activation System (CAS) has become the center of study spotlight recently. Despite of the hereditary deficiency of intrinsic pathway components, those who are inflicted have no bleeding problem issues.<sup>1</sup> From those findings, researchers speculated less significant role of CAS toward hemostasis at peripheral sites, merely amplifying factor Xa thus multiplying thrombin formation.<sup>1,4</sup> Another study discovered that lack of CAS components, especially prekallikrein and factor XII, significantly protect retinal and brain vasculature, decreasing hemorrhage chance at those areas.<sup>4</sup>

Because of the lack of importance in physiologic hemostasis consisting of vasoconstriction and local platelet aggregation, CAS factors have been targeted as potential therapeutic target.<sup>4</sup>

There are many candidates emerging based on this discovery, mainly inspired by natural physiologic process of animals' daily activities and arsenal weapons. One of those candidates is Fasxiator, protease inhibitor harvested from *Bungarus fasciatus* snake's venom. Even though the overall population of that snake is stable currently with several reported local endangerment, should this breakthrough utilized widely, strict regulation must be maintained to keep the ecology and biodiversity stable.<sup>5</sup> Fasxiator selectively inhibits factor XIa, leaving other components intact and undisturbed. This property emphasizes apparent margin of selectivity up to 6000x with the highest concentration of Fasxiator tested 120  $\mu\text{M}$ . At one study, the usage of Fasxiator resulted in double clotting time during Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) assay by using only small amount of dose (3 $\mu\text{M}$ ) while did not influence distinctly Prothrombin Time (PT) using concentration as high as 100 $\mu\text{M}$ .<sup>1</sup> The experiment involving mice with FeCl<sub>3</sub>-induced occlusive thrombosis produced protective result with Fasxiator dose 0.3 mg/animal.<sup>1,6</sup>

However, the utilization of original Fasxiator inhibited chymotrypsin, proteolytic enzyme required in digestive system with value of IC<sub>50</sub> 1 $\mu\text{M}$ . Therefore, series of mutated Fasxiator have been created to further improve potency and selectivity of Fasxiator. In one study, Fasxiator<sub>N17R,L19E</sub> had shown great promise in selectivity index of more than 100 fold over chymotrypsin, the obstacle previously encountered at original Fasxiator. The effectiveness and potency of this mutant Fasxiator remained the same, if not increased. Not to mention, Fasxiator<sub>N17R,L19E</sub> was 10 times more potent in human plasma compared to experimental rat.<sup>1</sup> The safety profile had also been proved in experiment using rodent tail vein bleeding model. Compared to the usage of unfractionated heparin, Fasxiator generated lower bleeding risk concomitant with the rise of dose. The study showed that the bleeding time caused by mutant Fasxiator (FXI001) was only 1.7x above control subject (using saline), whereas unfractionated

heparin bleeding time raised more than 7x above control subject.<sup>7</sup>

### 3. KESIMPULAN

As disharmony of hemostasis components interaction continues to dominate global dead cause, the solution toward this everlasting problem is continuously sought. The usual medication given to restore the balance induces short-term and long-term side effects, mainly bleeding. Therefore, another alternative is required to reduce complications. Nature gift might have provided the answer through exceptional course.

The protease inhibitor obtained through Bungarus fasciatus snake's venom, Fasxiator, shows great promise to reverse hypercoagulability state via inhibition of Contact Activation System (CAS), specifically inhibiting factor XIa. This method allows Fasxiator anticoagulant to reduce blood clotting without interfering with hemostasis, solving bleeding problem encountered by other anticoagulant mechanism. The margin of selectivity, effectivity, and safety of Fasxiator in experimental animals further highlight the potential of Fasxiator as alternative anticoagulant in the future.

However, to ensure the efficacy and safety of Fasxiator in human, further studies are required, especially concerning any short- or long-term effects developed after Fasxiator usage. More investigations regarding the best model of Fasxiator mutants are also crucial to increase the efficacy and safety of Fasxiator application in human as well, ensuring remarkable result to prevent future pathological thrombosis-based diseases.

### DAFTAR PUSTAKA

Daftar pustaka dituliskan sesuai dengan panduan yang dibuat oleh JIMKI

1. Al-Horani RA, Afosah DK. Recent advances in the discovery and development of factor XI/XIa inhibitors. *Med Res Rev.* 2018; 38(6): 1974-2023.
2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis. *Circ Res.* 2016; 118:1340-7.
3. Schafer AI, Levine MN, Konkle BA, Kearon C. Thrombotic disorders: Diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2003; 2003(1): 520-39.
4. Simao F, Feener EP. The effects of the Contact Activation System on hemorrhage. *Front Med (Lausanne).* 2017; 4: 121.
5. Stuart B, Nguyen TQ, Thy N, Vogel G, Wogan G, Srinivasulu C, et al. Bungarus fasciatus. The IUCN Red List of Threatened Species. Cambridge: IUCN Global Species Programme Red List Unit; 2013.
6. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: Challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019; 133(9): 906-18.
7. Koh CY, Li AWL, Chen W, Kang TS, Leong EJE, Lim JJM, et al. Toxin to lead: An inhibitor of factor XIa engineered from banded krait venom toxin fasxiator showed superior in vivo efficacy-safety profile compared to heparin. *Toxicon.* 2020; 177: S27.

# INTEGRASI ANALISIS UJI CETAK NAPAS BERBASIS *E-NOSE* SEBAGAI SOLUSI BARU DETEKSI DINI PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK PADA MASA PANDEMI COVID-19

Ayers Gilberth Ivano Kalaij,<sup>1</sup>  
Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,  
Jakarta

## ABSTRAK

### Korespondensi:

Nathaniel Gilbert Dyson

### Email Korespondensi:

ayers.gilberth@ui.ac.id

### Riwayat Artikel

Diterima: 15 -Agustus- 2021  
Selesai revisi: 11-Maret-  
2021

### DOI :

10.53366/jimki.v9i3.478

**Pendahuluan:** Sebanyak 64 juta orang telah menderita penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), dan penelitian menunjukkan bahwa 70% pasien PPOK di seluruh dunia tidak terdiagnosis. Deteksi yang adekuat dan cepat sangat krusial dalam menentukan prognosis dari penyakit ini. Namun demikian, berbagai tes fungsi paru masih memiliki berbagai kekurangan. Kondisi pandemi Covid-19 membatasi mobilitas dan meningkatkan resiko paparan polusi udara dalam rumah yang meningkatkan potensi PPOK. Maka demikian, diperlukan alternatif solusi cepat mendeteksi dan skrining terhadap PPOK akibat polusi udara di dalam rumah.

**Pembahasan:** Teknologi hidung elektronik (*e-nose*) telah terbukti dapat efektif dalam mendeteksi berbagai penyakit respirasi secara akurat. Hal ini dapat menjadi solusi untuk alternatif uji diagnosis PPOK yang selama ini menggunakan spirometri sebagai uji baku emas yang memiliki berbagai kekurangan. Deteksi uji cetak napas berbasis *volatile organic compound* (VOC) dapat menjadi biomarka sensor untuk penyakit pernapasan, bahkan PPOK. Jika diintegrasikan ke dalam sistem layanan kesehatan primer di Indonesia pada masa pandemi Covid-19, dapat menjadi solusi deteksi dini PPOK.

**Simpulan:** Integrasi sistem *e-nose* berpotensi menjadi solusi deteksi dini dan akurat PPOK yang non-invasif dan ramah bagi pasien dengan berbagai kelebihannya.

**Kata Kunci:** PPOK, Covid-19, Uji cetak napas, hidung elektronik (*e-nose*)

## INTEGRATION OF E-NOSE BASED BREATH-PRINT TEST ANALYSIS: NOVEL SOLUTION FOR EARLY DETECTION OF COPD DURING THE COVID-19 PANDEMIC

### ABSTRACT

**Background:** As many as 64 million people have the chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and research shows that 70% of COPD patients worldwide are undiagnosed. Adequate and fast detection is crucial in determining the prognosis of this disease. However, many lungs function tests still have disadvantages and limitations. The covid-19 pandemic era has limited our mobility and increased the risk of household air-pollution exposure which increases the risk of COPD. Thus, alternative solutions are needed to detect and screen household air pollution-related COPD patients as fast as possible.

**Discussion:** E-nose technology has been proven to effectively detect various respiratory diseases. This could be the alternative solution to provide COPD diagnostic tests which usually use spirometry with its disadvantages. Breath-print-based VOC detection could be a sensor biomarker for respiratory diseases, even COPD. If this is integrated with primary care systems in Indonesia during the Covid-19 pandemic era, it could be the solution in the early detection of COPD..

**Conclusion:** Integration of e-nose based breath-print test is potential to be the solution of early and accurate detection of COPD which is non-invasive and patient-well with its advantages.

**Keywords:** COPD, Covid-19, breath-print test, e-nose

## 1. PENDAHULUAN

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan salah satu penyakit tidak menular paling mematikan di dunia. Penyakit ini merupakan penyakit progresif pada paru yang dapat menyebabkan seseorang hilang napas dan merupakan faktor predisposisi utama terjadinya eksaserbasi dan penyakit yang lebih serius. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), setidaknya terdapat total 251 juta kasus PPOK secara global hingga tahun 2016. Secara khusus, sekitar 64 juta orang menderita penyakit ini dan 3,2 juta diantaranya meninggal setiap tahunnya. Penyakit ini juga menyumbang 5% dari seluruh penyebab kematian secara global selama tahun 2015.<sup>1</sup> Di Indonesia sendiri, menurut data RISKESDAS 2018, PPOK merupakan satu dari 4 penyakit tidak menular utama yang 60% menyebabkan kematian di Indonesia.<sup>2</sup> Meskipun demikian, sebuah studi global oleh Diab *et al* menunjukkan bahwa 70% pasien PPOK di seluruh dunia tidak terdiagnosis akibat berbagai hal yang berkaitan dengan tenaga kesehatan dan faktor risiko terkait pasien.<sup>3</sup> Hal ini didukung dengan sebuah studi epidemiologi yang menunjukkan bahwa terdapat kemungkinan yang tinggi tidak terdiagnosisnya PPOK pada pasien dengan jenis kelamin laki-laki, usia muda, tidak pernah merokok, pendidikan kurang, kurangnya data spirometri sebelumnya dan *inadequate airway*.<sup>4</sup>

Studi-studi terbaru menunjukkan bahwa PPOK sendiri merupakan sebuah penyakit tidak menular yang seringkali terjadi pada negara-negara dengan latar belakang ekonomi menengah ke bawah dengan 90% kematian pada negara-negara tersebut disebabkan oleh beberapa faktor risiko, yang mencakup polusi udara di dalam rumah, merokok baik secara aktif maupun pasif, pembakaran bahan bakar fosil, dan partikel-partikel yang terdapat pada lingkungan okupasional (PM 2.5, ozon, nitrit oksida, *benzopyrene*, dan partikel lainnya). Studi lain juga menunjukkan bahwa salah satu penyebab utama dari penyakit ini adalah polusi udara di dalam rumah.<sup>5,6</sup>

Deteksi yang adekuat dan cepat pada pasien dengan PPOK merupakan salah satu langkah utama yang sangat krusial dalam rangka menentukan prognosis dari penyakit ini. Beberapa tes fungsi paru seperti spirometri saat ini banyak dilakukan sebagai standar baku emas diagnosis PPOK.<sup>7</sup> Namun, tes fungsi ini belum memiliki parameter yang spesifik untuk mendeteksi kerusakan perifer untuk saluran udara yang kecil sehingga tidak mampu secara efisien dan akurat menentukan apakah seseorang mengalami PPOK atau tidak. Hal ini membuktikan bahwa metode deteksi dan skrining secara dini, cepat, dan mudah namun non-invasif dan ramah terhadap pasien PPOK masih belum ditemukan. Selain itu, spirometri juga tidak disarankan untuk dilakukan pada beberapa komorbiditas penyakit pernapasan atau metabolik lainnya yang akan memengaruhi hasil spirometri sehingga tidak adekuat untuk dijadikan standar skrining dan diagnosis.<sup>8,9</sup>

Saat ini, seluruh dunia sedang menghadapi pandemi COVID-19 dimana penyakit hasil infeksi dari virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) memiliki tingkat penularan yang cukup tinggi di berbagai belahan dunia. Hal ini mendorong beberapa negara menerapkan protokol kesehatan seperti *social distancing* yang mengharuskan segala aktivitas dilakukan di rumah untuk mencegah penyebaran virus ini, termasuk Indonesia.<sup>10</sup> Hal ini menyebabkan potensi seseorang untuk terpapar pada polusi udara di dalam rumah semakin besar. Paparan yang meningkat akibat aktivitas yang banyak dilakukan di rumah akan meningkatkan potensi seseorang mengalami PPOK yang dapat menyebabkan komplikasi mematikan. Oleh karena itu, diperlukan alternatif solusi yang lebih efektif dalam mendeteksi dan melakukan skrining terhadap PPOK akibat polusi udara di dalam rumah.

Metode skrining berbasis *Volatile Organic Compounds* (VOC) yang dapat ditemukan pada udara yang dihembuskan pasien dalam rangka menemukan diagnosis yang lebih akurat, mudah,



murah, dan cepat untuk evaluasi inflamasi saluran nafas dan skrining untuk penyakit PPOK, asma, kanker paru, dan penyakit pernapasan lainnya akhir-akhir ini diusulkan oleh berbagai penelitian terbaru. Adapun VOC ini merupakan produk dari metabolisme dan proses inflamasi yang berkaitan dengan perubahan patofisiologis pada saluran pernapasan. Salah satu solusi alternatif dalam skrining PPOK adalah mendeteksi komponen spesifik terhadap penyakit PPOK.<sup>[11]</sup>

Selain penggunaan pada penyakit-penyakit tersebut, di era pandemi ini, pemerintah Indonesia baru saja memperbolehkan dan menganjurkan analisis uji cetak napas berbasis hidung elektronik dengan cara kerja yang sama dalam rangka mendiagnosis COVID-19 secara cepat. Tujuan utama dari penemuan alat ini adalah skrining diagnostik COVID-19 secara cepat untuk kemudian diintegrasikan dalam sistem pelayanan kesehatan primer dalam rangka melawan pandemi COVID-19. Oleh karena itu, penulis melihat adanya potensi pengembangan manfaat dari alat ini, yang dapat menjadi solusi untuk dua masalah sekaligus, yakni melawan pandemi COVID-19, sekaligus skrining akurat dan cepat terhadap penyakit PPOK.<sup>[12]</sup>

Berdasarkan hal tersebut, penulis melihat adanya potensi integrasi analisis uji cetak napas berbasis hidung elektronik sebagai solusi baru deteksi dini PPOK akibat polusi udara di lingkungan rumah. Dengan mempertimbangkan perkembangan-perkembangan pada penyakit saluran napas lainnya, penulis mengajukan gagasan integrasi metode uji cetak napas berbasis hidung elektronik pada layanan kesehatan primer di Indonesia. Sistem integrasi ini berpotensi untuk tidak hanya melakukan non-invasif dan skrining cepat, tetapi juga akurat dan tidak membutuhkan usaha pasien berlebih, terutama dengan adanya perkembangan alat serupa bernama GeNose pada kondisi pandemi COVID-19. Melalui gagasan ini, skrining dan diagnosis terhadap PPOK, terutama di tengah kondisi pandemi COVID-19 ini,

diharapkan dapat dilakukan dengan secara cepat dan lebih akurat.

## 2. PEMBAHASAN

### 2.1 Teknologi Hidung Elektronik (e-nose) dalam Mendeteksi Penyakit Respirasi

Hidung elektronik (e-nose) merupakan perangkat penginderaan dan sensor identifikasi kimiawi berbasis elektronik yang menangkap campuran *Volatile Organic Compound* (VOC) yang khas dan menyusun biologi tubuh manusia. Seperti namanya, teknologi ini meniru sistem penciuman mamalia untuk bau dalam mendeteksi VOC dari hasil pernapasan. Hal ini dilakukan melalui deteksi cetakan napas khas yang lebih dikenal dengan *breath-print*. Konsep hidung elektronik sendiri merupakan konsep yang banyak digunakan untuk diagnosis penyakit respirasi secara dini dan efektif berdasarkan patofisiologi penyakitnya. Berdasarkan konsep ini, penyakit-penyakit seperti asma, infeksi pada saluran respirasi, kanker paru (paling sering *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC)), *obstructive sleep apnea syndrome* (OSAS), dan penyakit saluran napas lainnya dapat didiagnosis dengan teknologi hidung elektronik. Teknologi ini juga didasarkan pada analisis pola VOC yang khas dari hembusan napas seseorang yang kemudian dideteksi oleh sensor nano dari perangkat ini untuk kemudian ditransmisikan menjadi diagnosis penyakit. Penulis merangkum sensitivitas dan spesifisitas diagnosis berbagai penyakit respirasi dalam **tabel 1**.<sup>[11,13]</sup>

**Tabel 1:** Akurasi Teknologi e-Nose pada Penyakit Respirasi<sup>11,13</sup>

Penyakit	Hasil Studi
Asma	Asma vs Kontrol (Akurasi 87%) dengan <i>Spironose</i> ; area dibawah kurva ROC 0.94±0.1
Infeksi pada Sistem Respirasi	Deteksi bakteri <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MTB) <i>in vitro</i> (Akurasi 100%);

	<i>In vivo</i> (spesifisitas 89% dan sensitivitas 88% dengan metode sistem <i>nanoarray</i> ; Pneumonia vs kontrol (Akurasi 100%) dengan Cyranose 320
<b>Kanker Paru</b>	<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> (NSCLC) vs Kontrol (Akurasi 80%) dengan Cyranose 320
<b>Mesotelioma Pleural Malignan (MPM)</b>	<i>Mesotelioma Pleural Malignan</i> (MPM) vs Kontrol (Akurasi 84.6%) dengan sensitivitas 92.3% dan spesifisitas 69.2%
<b>Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS)</b>	<i>Obstructive Sleep Apnea Syndrome</i> (OSAS) vs Kontrol (sensitivitas 93% dan spesifisitas 70%)
<b>Penyakit Respirasi Lainnya</b>	<i>E-nose breath profiling</i> terbukti dapat mendiagnosis penyakit fibrosis sistik, dyskinesia siliari primer, emboli paru, pasien transplantasi paru, hipertensi arteri pulmoner, sarcoidosis pulmoner, dan <i>acute respiratory syndrome</i> .

## 2.2 Standar Baku Emas Uji Diagnosis PPOK dan kekurangannya

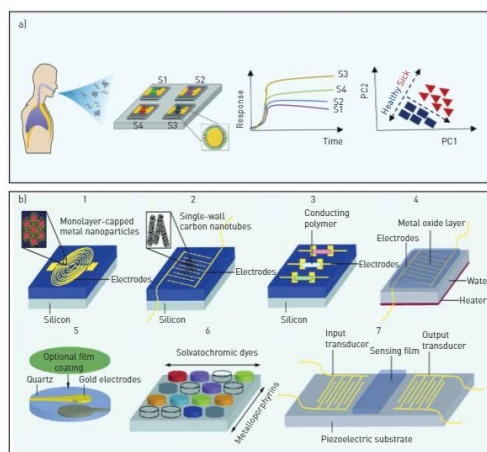
Tes fungsi paru merupakan standar baku emas dalam uji diagnosis PPOK hingga saat ini. Sebuah panduan dari GOLD *international COPD* yang digunakan berbagai negara menganjurkan penggunaan spirometri sebagai uji baku emas untuk melakukan pengukuran fungsi paru yang akurat dan dapat direpetisi.<sup>[7]</sup> Namun, faktanya studi menunjukkan bahwa begitu banyak tenaga kesehatan yang hanya memiliki sedikit pelatihan formal mengenai penggunaan alat ini yang menciptakan keterbatasan dari sisi tenaga kesehatan untuk melakukan diagnosis yang akurat dan cepat.<sup>[8]</sup> Padahal, studi epidemiologi menunjukkan bahwa diagnosis yang terlambat atau

pasien PPOK yang tidak terdiagnosis sangat umum terjadi, sehingga masih terdapat kekurangan pada penggunaan spirometri ini sebagai standar baku emas diagnosis PPOK.<sup>[8]</sup> Selain itu, studi menunjukkan bahwa pemeriksaan algoritma interpretasi spirometri tidak cukup akurat untuk membedakan penyakit asma dengan PPOK misalnya, yang seringkali menghasilkan misklasifikasi penyakit akibat dari diagnosis yang bergantung pada *forced expiratory volume in 1 second* (FEV1) setelah proses bronkodilatasi.<sup>[14]</sup> Kajian literatur terbaru juga menunjukkan bahwa spirometri tidak cukup untuk melakukan diagnosis klinis akibat dari kemampuan alat ini yang tidak cukup mampu membedakan antar penyakit respirasi secara spesifik sehingga dibutuhkan pemeriksaan spirometri serial yang membutuhkan waktu lama sehingga dapat menciptakan limitasi dari segi kenyamanan pasien.<sup>[9]</sup>

## 2.3 Volatile organic compound (VOC) sebagai Biomarka Sensor untuk Penyakit Pernapasan berbasis Hembusan Napas

Senyawa organik yang mudah menguap, atau yang lebih dikenal dengan VOC menurut berbagai penelitian ditemukan sebagai metode baru diagnosis penyakit pernapasan yang cepat, bebas risiko, dan berpotensi memiliki harga terjangkau yang berdasarkan pada senyawa organik yang memiliki tekanan uap tinggi pada kondisi sekitarnya. VOC juga menunjukkan perubahan yang berbeda dan segera ketika suatu kondisi patologis muncul dengan mengubah biokimia tubuh dengan satu atau lebih kombinasi proses-proses berikut: stress oksidatif, sitokrom p450, enzim hati, metabolisme lipid, dan metabolisme karbohidrat.<sup>[15]</sup> Bagian dari beberapa VOC ini, yang muncul baik dalam sel normal maupun abnormal, merupakan campuran dari berbagai macam komposisi ditambah dengan beberapa komponen sel-sel yang tidak normal.<sup>[16]</sup> Setiap penyakit memiliki pola VOC-nya masing-masing, dan oleh karena itu keberadaan suatu penyakit dapat dideteksi melalui pola VOC dengan dua cara, yang meliputi deteksi langsung

dari *headspace* (misalnya campuran VOC yang terperangkap di atas sel-sel abnormal dalam suatu wadah tertutup) atau secara tidak langsung melalui napas yang dihembuskan, darah, atau cairan tubuh lainnya.<sup>[16,17]</sup> Oleh karena itu, isolasi dan deteksi VOC pada cairan tubuh manusia dapat berfungsi sebagai jalur deteksi dini penyakit pernapasan dan penyakit lainnya. Pemantauan penyakit pernapasan dengan analisis napas noninvasif dan juga pengambilan sampel napas dapat dilakukan tanpa adanya kehadiran spesialis sebagai teknisi dan ahli yang menunjukkan keunggulan alat ini. Pengguna alat ini hanya dituntut untuk mengambil sampel hembusan napas pada kantung *inert* dan kemudian dianalisis dengan hidung elektronik yang sudah memiliki sensor *array*.<sup>[15-18]</sup>



**Gambar 1. a:** Prinsip dasar *nanomaterial-based sensors array*; **b:** Berbagai macam sensor berbasis nanomaterial<sup>15</sup>

Berbagai metode digunakan untuk mengambil sampel, mendeteksi, dan menganalisis VOC yang dihembuskan oleh seseorang yang mengalami penyakit respirasi, salah satunya adalah dengan menggunakan prinsip spektrometri dan spektroskopi. Secara umum, prinsip kerja dari deteksi VOC berdasarkan hembusan didasari pada kedua prinsip tersebut yang diasosiasikan dengan sensor kimiawi yang lebih dikenal dengan *nanomaterial-based sensors array* yang menggunakan berbagai macam sensor berbasis nanomaterial, seperti: (1) resistor kimia berbasis nanopartikel yang bersifat

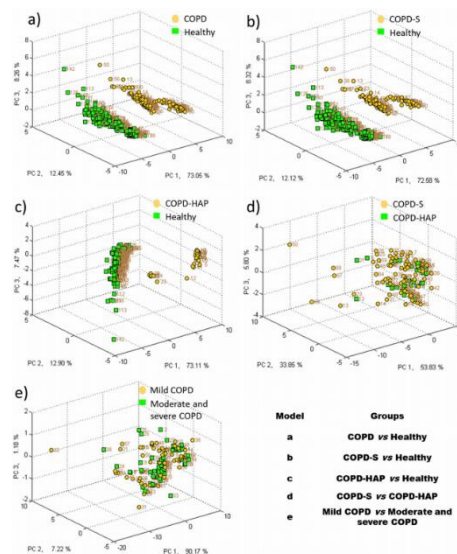
*monolayer-capped*, (2) resistor kimia berbasis tabung karbon nano dengan dinding satu (*single-wall carbon nanotubes*), (3) resistor kimia berbasis polimer konduksi, (4) resistor kimia berbasis *metal oxide film*, (5) keseimbangan mikro dari *quartz* dengan pelapis yang selektif, (6) sensor *colorimetric*, dan (7) sensor gelombang akustik permukaan.<sup>[15,19]</sup>

Deteksi VOC dari hembusan napas dapat dicapai dengan dua strategi penginderaan kimia utama. Pertama, melalui mekanisme selektif dimana sensor kimia dirancang untuk berinteraksi dan mendeteksi keberadaan senyawa tunggal di dalam napas yang dihembuskan. Pendekatan ini, meskipun cukup sensitif, namun cukup rumit karena sintesis kompleks nanomaterial yang terpisah dan sangat selektif untuk deteksi setiap VOC, terutama terhadap target nonpolar. Selain itu, hingga saat ini, tidak ada VOC unik dalam setiap individu yang spesifik terhadap penyakit tertentu. Kedua, pendekatan yang melibatkan serangkaian sensor reaktif silang secara luas yang dikombinasikan dengan metode dari pengenalan pola (gambar 1a). Berbeda dengan metode penginderaan selektif, pendekatan sensor *array*, yang terinspirasi secara biologis dari indera penciuman, mampu mendeteksi komponen dari VOC. Setiap sensor pada pendekatan ini merespon terhadap berbagai VOC yang memungkinkan penginderaan dan analisis dari komponen individual pada setiap campuran senyawa. Mekanisme yang mendasari pendekatan ini tergantung pada sifat sensor yang digunakan (gambar 1b). Sebagai contoh, resistor kimia mengubah listrik mereka karena adanya proses *VOC sorption* pada film organik, atau dengan perubahan sterikal pada lapisan penginderaan yang mempengaruhi transfer muatan antar nanomaterial anorganik (gambar 1b). Sensor akustik mendeteksi perubahan dalam perambatan gelombang akustik melalui atau pada permukaan bahan pelapis sensor akibat adanya *VOC sorption*, sedangkan sensor kolometri didasarkan pada indikator, khususnya pewarna yang bersifat responsif terhadap

zat kimia yang secara kimia bereaksi dan mengubah warna pada paparan VOC, sehingga mampu mengidentifikasi penyakit pada spesies yang terpapar.<sup>[15,18-19]</sup>

#### 2.4 Volatile organic Compound (VOC) dan Penggunaannya dalam Mendeteksi PPOK

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) sendiri merupakan suatu penyakit yang memiliki hubungan dengan proses inflamasi dari saluran napas dan parenkim paru yang terjadi secara kronik. Proses kronik tersebut kemudian menjadi dasar dari determinasi profil yang spesifik dari VOC yang dihembuskan. Sebuah studi oleh Sibila et al.<sup>[20]</sup> menunjukkan bahwa dengan menggunakan *Cyranose 320* (*e-nose* dengan 32 polimer reseptor kimia komposit karbon yang menyerap VOC dan menyebabkan peningkatan resistensi elektrik pada setiap sensor), cetak napas (*breathprint*), PPOK dapat dibedakan dengan seseorang yang sehat sebagai kontrol dengan akurasi 83%. Tidak hanya itu, *e-nose* yang sama juga dapat membedakan PPOK dari asma dengan akurasi 96% dan juga membedakan pasien PPOK dengan perokok yang sehat (akurasi 66%).<sup>[21]</sup> Hal ini membuktikan bahwa akurasi PPOK dalam diagnosis dan membedakan dari penyakit lain cukup tinggi yang membuktikan bahwa alat ini sangat potensial untuk digunakan. Selain itu, studi juga menunjukkan bahwa profil hembusan napas dapat digunakan untuk menentukan subtipe PPOK yang beragam sehingga dapat dikaitkan dengan klaster klinis individu dengan gangguan fungsi paru, emfisema, dan bronkitis kronik.<sup>[20,21]</sup>



**Gambar 2.** Analisis model komponen prinsipal dari hembusan napas pasien<sup>20</sup>

Sebuah studi terbaru oleh Aguilar et al.<sup>[21]</sup> pada tahun 2020 menunjukkan bahwa deteksi PPOK melalui metode *e-nose* menunjukkan akurasi yang sangat menjanjikan dengan sensitivitas 100%, spesifisitas 97,8%, nilai prediksi negatif 100%, nilai prediksi positif 96,5%, dan akurasi 98.6% melalui analisis kurva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Analisis model komponen prinsipal dari hembusan napas pasien PPOK beserta subtipe juga menghasilkan hasil yang baik dimana *e-nose* mampu membedakan pasien PPOK dengan pasien sehat, pasien PPOK perokok dengan pasien sehat, dan pasien PPOK akibat polusi udara di dalam rumah dengan pasien sehat. Namun, tidak dapat membedakan secara signifikan pasien PPOK perokok dengan pasien PPOK akibat polusi udara di dalam rumah maupun pasien PPOK ringan dengan PPOK sedang atau berat karena memang tidak terdapat perbedaan hembusan napas pada kedua kelompok yang diuji.<sup>[21]</sup>

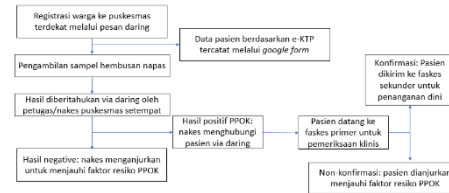


## 2.5 Rencana Integrasi Sistem *e-nose* dalam Sistem Layanan Kesehatan Primer di Indonesia pada Masa Pandemi COVID-19

Berdasarkan uraian di atas, penulis merekomendasikan integrasi sistem *e-nose* ke dalam sistem layanan kesehatan primer di Indonesia pada masa pandemi sebagai berikut (Gambar 2). Pertama, warga Indonesia akan diregistrasikan melalui puskesmas terdekat melalui pesan daring menggunakan *google form* untuk mendapatkan data pasien yang kemudian akan melakukan skrining menggunakan *e-nose* dalam rangka mendeteksi penyakit apa yang dialami, khususnya dalam rangka skrining penyakit COVID-19 di masa pandemi. Adapun pasien yang dapat diskruining dengan *e-nose* mencakup: (1) pasien dengan kecurigaan PPOK akibat infeksi bakteri atau virus, (2) pasien yang tidak dapat diperiksa menggunakan spirometri, (3) pasien yang stabil secara klinis, (4) pasien dengan kecurigaan beberapa penyakit pernapasan yang sulit dibedakan karena *overlapping* gejala, dan (5) pasien yang memerlukan hasil yang cepat. Skrining terhadap pasien yang akan diskruining menggunakan alat *e-nose* sendiri akan dilakukan menggunakan kuesioner. Kemudian, warga akan diminta untuk melakukan pengumpulan sampel dengan menghembuskan kantung sampel napas. Kemudian, analisis profil hembusan napas akan dilakukan oleh alat GeNose yang merupakan *e-nose* yang mampu mendeteksi berbagai penyakit saluran napas. Tahap selanjutnya adalah, pengguna akan dikontak melalui media pesan seperti *whatsapp* untuk memberitahu hasil pemeriksaan dengan *e-nose* pada puskesmas setempat. Jika terdapat warga yang terdeteksi memiliki indikasi mengalami PPOK dari hasil pemeriksaan *e-nose*, maka tenaga kesehatan setempat akan menghubungi pasien via daring untuk datang ke fasilitas kesehatan primer untuk melakukan pemeriksaan klinis lebih lanjut. Jika memang pasien dikonfirmasi mengidap PPOK, maka pasien akan langsung dikoneksikan dengan dokter spesialis

penyakit paru atau penyakit dalam untuk penanganan yang lebih lanjut.

ALGORITMA INTEGRASI SISTEM E-NOSE DALAM SISTEM LAYANAN KESEHATAN PRIMER DI INDONESIA PADA MASA PANDEMI COVID-19



Gambar 2: Algoritma integrasi *e-nose* di Indonesia pada masa pandemi

## 2.6 Kolaborasi dan Pengembangan Lanjutan

Guna merealisasi rancangan integrasi sistem ini, kolaborasi dengan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia sebagai pembuat kebijakan kesehatan tertinggi di Indonesia dapat dilakukan. Selain itu, kolaborasi dengan mahasiswa Ilmu Komputer maupun Teknik juga diperlukan khususnya dalam mengembangkan alat ini, khususnya pencipta *e-nose* yang akan diintegrasikan ke dalam sistem layanan kesehatan. Ke depannya, kerjasama dengan Pemerintah dapat dilakukan untuk mempromosikan penggunaan alat ini agar dapat digunakan masyarakat secara luas.

## 3. KESIMPULAN

Integrasi sistem *e-nose* berpotensi menjadi solusi deteksi dini dan akurat PPOK yang non-invasif dan ramah bagi pasien dengan berbagai kelebihannya. Sistem ini menggunakan sistem berbasis deteksi VOC berdasarkan sensor *array* yang sudah disusun dari komposit karbon untuk kemudian meningkatkan resistensi elektrik yang spesifik untuk setiap VOC yang khas terhadap suatu penyakit. Integrasi sistem ini ke dalam sistem kesehatan layanan primer di Indonesia khususnya di masa pandemi diharapkan mampu melakukan diagnosis berbagai penyakit pernapasan hanya dengan satu kali intervensi.

Gagasan ini didukung oleh penelitian-penelitian yang menunjukkan hasil yang sangat menjanjikan dalam hal penggunaan *e-nose* untuk deteksi dini



pasien PPOK yang non-invasif dan ramah bagi pasien walau belum banyak penelitian yang dilakukan terkait efektivitas alat ini pada berbagai sosiodemografik, khususnya di Indonesia. Dengan penerapan gagasan ini, efisiensi dan keterjangkauan diagnosis pasien PPOK di Indonesia akan dapat ditingkatkan dan pasien PPOK dapat segera ditangani, sehingga dapat menekan angka kematian akibat PPOK.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). WHO. 2020 [Cited 30 Jan 2021]. Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructivepulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructivepulmonary-disease-(copd))
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). 2018
3. Diab N, Gershon AS, Sin DD, Tan WC, Bourbeau J, Boulet LP, Aaron SD. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Nov 1;198(9):1130-1139.
4. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatiuc L, et al. Determinants of Underdiagnosis of COPD in National and International Surveys. *Chest*. 2015; 148 (4): 971-985
5. G.B.D.C.R.D. Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(9): 691-706.
6. Diette GB, Accinelli RA, Balmes JR, Buist AS, Checkley W, Garbe P, et al. Obstructive lung disease and exposure to burning biomass fuel in the indoor environment. *Global Heart*. 2012; 7(3): 265-270
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *GOLD Guideline 1: Spirometry for health care providers*. United States: GOLD Initiative. 2010. [cited June 15, 2021]. Available from: <https://goldcopd.org/gold-spirometry-guide/>
8. Andreeva E, Pokhaznikova M, Lebedev A, et al. Spirometry is not enough to diagnose COPD in epidemiological studies: a follow-up study. *Prim Care Resp Med*. 2017; 27: 62. 12
9. Brusasco V, Barisione G, Crimi E. Pulmonary physiology: future directions for lung function testing in COPD. *Respirology*. 2015; 20(2): 209-218.
10. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman Kesiapsiagaan Menghadapi Infeksi Novel Coronavirus (2019-nCov)*. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit. 2020. pp. 0-74
11. Dragonieri S, Pennazza G, Carratu P, Resta O. Electronic Nose Technology in Respiratory Diseases. *Lung*. 2017;195(2):157-165.
12. Satgas Klaim GeNose Ampuh Deteksi Covid-19. *CNN Indonesia*. 2020 Jan 28 [cited 30 Jan 2021]. Available from: <https://www.cnnindonesia.com/nasion/20210128095400-20-599378/satgas-klaim-genose-ampuh-deteksi-covid-19>
13. Wilson AD, Baietto M. Advances in electronic-nose technologies developed for biomedical applications. *Sensors*. 2011; 11: 1105-1176.
14. D'Urzo AD, Tamari I, Bouchard J, Jhirad R, Jugovic P. Limitations of a spirometry interpretation algorithm. *Can Fam Physician*. 2011; 57(10): 1153-1156.
15. Broza YY, Haick H. Nanomaterial-based sensors for detection of disease by volatile organic compounds. *Nanomedicine*. 2013; 8: 785-806.

16. Nakhleh MK, Amal H, Jeries R, et al. Diagnosis and classification of 17 diseases from 1404 subjects via pattern analysis of exhaled molecules. *ACS Nano*. 2017; 11: 112–125.
17. Montuschi P, Mores N, Trove A, et al. The electronic nose in respiratory medicine. *Respiration*. 2013; 85: 72–84.
18. Nakhleh MK, Haick H, Humbert M, et al. Volatolomics of breath as an emerging frontier in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017; 49: 1601897
19. Tang Z, Yang J, Yu J, et al. A colorimetric sensor for qualitative discrimination and quantitative detection of volatile amines. *Sensors*. 2010; 10: 6463–6476 13
20. Sibila O, Garcia-Bellmunt L, Giner J et al. Identification of airway bacterial colonization by an electronic nose in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2014; 108:1608–1614
21. Rodríguez-Aguilar M, Díaz de León-Martínez L, Gorocica-Rosete P, et al. Identification of breath-prints for the COPD detection associated with smoking and household air pollution by electronic nose. *Respir Med*. 2020; 163:105901.