

Indonesian Medical Student Journal

**VOL 10.1**

**MAR - SEP 2022**

# JIMKI

Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia



# SUSUNAN PENGURUS



## Penanggung Jawab

Ubay Nurajeng Sutanto  
*Universitas Muhammadiyah Jakarta*

## Pimpinan Umum

Faisal Rohmadiyahulhaq  
*Universitas Lampung*

## Wakil Pimpinan Umum

Rivaldo Go  
*Universitas Hasanudin*

## Sekretaris-Bendahara

Denis Hayu RM  
*Universitas Hang Tuah*

## Pimpinan Redaksi

Nathaniel Gilbert Dyson  
*Universitas Indonesia*

## Penyunting Ahli

dr. Dewi Friska, MKK  
*Universitas Indonesia*

dr. Wira Muhammad Rindra  
*Universitas Islam Indonesia*

dr. Irawan Fajar Kusuma, Sp.PD,  
M.Sci  
*Universitas Jember*

dr. Muhamad Taufik Ismail,  
Sp.JP(K)  
*Universitas Islam Indonesia*

Dr. dr. Hamsu Kadriyan Sp.THT-KL  
(K)  
*Universitas Mataram*

Dr.dr.Maya Savira, M.Kes  
*Universitas Riau*

dr. Alida Widiawaty, M.Biomed,  
Sp.KK  
*Universitas Riau*

dr. Heni Retno Wulan, M.Kes.,  
Sp.PD-KP  
*Universitas Gajah Mada*

dr. Dian Zamroni, Sp.JP(K), FIHA  
*Universitas Indonesia*

dr. Inke Kusumastuti, Sp.KJ,  
M.Biomed  
*Universitas Jember*

Dr. dr. Yoga Pamungkas M.Med.Ed  
*Universitas Mataram*

## Penyunting Pelaksana

Arinie Awindya  
*Universitas Jember*

Arya Marganda  
*Universitas Riau*

Bima Diokta Alparisi  
*Universitas Riau*

Belva Bhadranitya Buana  
*Universitas Mataram*

Emir Gibraltar Faisal  
*Universitas Indonesia*

Zahrandhika Putra Raihan  
*Universitas Gadjah Mada*

Shakirah Amira  
*Universitas Indonesia*

Syalomitha Claudia S.S  
*Universitas Hang Tuah*

Syafira Elfa  
*Universitas Islam Indonesia*

## **Humas**

Irsyadina Hasana Bharata  
*Universitas Mataram*

Muhammad Albar Al Rasyid  
*Universitas Islam Negeri Jakarta*

Ilham Fahmi Hadziqi  
*Universitas Jember*

Tsaniya Ahda Indrayani  
*Universitas Islam Indonesia*

Doni Kurniawan  
*Universitas Riau*

Nabil Athoillah  
*Universitas Jember*

## **Tata Letak**

Hanifa Zahra Besri  
*Universitas Andalas*

Muhammad Rifqi Al Azim  
*Universitas Andalas*  
Kemas Roihan Muhammad  
*Universitas Muhammadiyah  
Palembang*

Matthew Haryadi  
*Universitas Riau*

## **Publikasi dan Promosi**

Ahmad Abizart  
*Universitas Hasanudin*

Arzita Diandra Diva Fadhillah  
*Universitas Abdurrah*

Ulul Ismaini  
*Universitas Riau*

Ni Luh Putu Puspita Ningrum  
*Universitas Warmadewa*

Susunan Pengurus .....	ii
Daftar Isi .....	iv

## Penelitian

### **TINGKAT PENGETAHUAN DAN SIKAP MAHASIWA FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SUMATERA UTARA TENTANG PENTINGNYA VAKSINASI COVID 19**

*Cyntia Caroline, Muara Panusunan Lubis*

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

### **PENGARUH POSISI DUDUK TERHADAP KELUHAN LOW BACK PAIN (LBP) PADA MAHASISWA UNIVERSITAS YARSI ANGGKATAN 2018**

*Natasya Milenia*

.....	11
-------	----

## Tinjauan Pustaka

### **PENGARUH PANDEMI COVID-19 DAN PEMBATASAN SOSIAL TERHADAP PASIEN B-TALASEMIA TRANSFUSION- DEPENDENT DAN PELAYANAN TRANSFUSI DARAH: SEBUAH TELAHAH SISTEMATIS**

*Muhammad Ilham Dhiya Rakasiwi*

.....	22
-------	----

### **INFEKSI KUSTA PASCA INFEKSI COVID-19 : ANCAMAN PENYAKIT TROPIS TERBAIKAN PASCA PANDEMI BAGI INDONESIA**

*Arya Marganda Simanjuntak, Patricia Dean Uly Marbun, Yuni Eka Anggraini*

.....	35
-------	----

### **POTENSI PENGGUNAAN SMARTWATCH SEBAGAI ALAT PEMBERI UMPAN BALIK RESUSITASI JANTUNG PARU: SEBUAH KAJIAN SISTEMATIS**

*Valerie Josephine Dirjayanto, Garry Soloan, Bernadine Gracia Duindrahajeng*

.....	45
-------	----

### **POTENSI CTPF PADA MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS DALAM PENGEMBANGAN CTPF- INHIBITOR SEBAGAI INOVASI TERAPI TARGET MUTAKHIR PADA PENGOBATAN TB MDR/XDR**

*Alfi Rahmatika, Muhammad Mufaiduddin, Innelya*

.....	75
-------	----

**EFIKASI TERAPI PERILAKU KOGNITIF BERBASIS DARING TERHADAP GEJALA  
DEPRESI DAN ANSIETAS PADA PASIEN PARKINSON: SEBUAH KAJIAN  
LITERATUR**

*Nathaniel Gillbert Dyson, Priscilla Geraldine, Violine Martalia*

.....98

**Advertorial**

**KEUNTUNGAN DARI PENGGUNAAN PROSTRATIN DALAM MEMBALIKKAN  
LATENSI DAN ERADIKASI HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS**

*Nadine Aurelie*

.....109

**VAKSIN HPV SEBAGAI STRATEGI PENCEGAHAN KANKER SERVIKS DI  
INDONESIA**

*Kemal Akbar Suryoadji, Alifaturrasyid Syafaatullah Ridwan, Fitriyadi Kusuma*

.....114

# TINGKAT PENGETAHUAN DAN SIKAP MAHASISWA FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SUMATERA UTARA TENTANG PENTINGNYA VAKSINASI COVID-19

<sup>1)</sup>Chyntia Caroline, <sup>2)</sup>Muara Panusunan Lubis

Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera  
Utara, Medan

## ABSTRAK

### Korespondensi:

*Chyntia Caroline*

### Email Korespondensi:

*caroline.chyntia@gmail.com*

### Riwayat Artikel

Diterima: 10-01-2022

Selesai revisi: 19-05-2022

### DOI :

10.53366/jimki.v10i1.509

**Pendahuluan:** Pada awal tahun 2020, dunia dikejutkan dengan mewabahnya pneumonia baru yang bermula dari Wuhan, Tiongkok yang kemudian menyebar dengan cepat dan penyakitnya disebut Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Penelitian ini untuk mensurvei pengetahuan dan sikap mahasiswa tentang vaksinasi COVID-19.

**Tujuan:** Untuk mengetahui gambaran pengetahuan mahasiswa FK USU tentang pentingnya vaksin COVID-19. **Metode.** Penelitian observasional tanpa melakukan intervensi atau percobaan dengan rancangan cross sectional. Pengambilan data dilakukan dengan menggunakan kuisioner. Sampel penelitian ini berjumlah 88 mahasiswa FK USU dan diacak dengan menggunakan metode Simple Random Sampling.

**Hasil:** Dari penelitian ini didapatkan bahwa 50% mahasiswa FK USU memiliki tingkat pengetahuan yang baik, 40.4% tingkat pengetahuan yang cukup, dan 9.6% tingkat pengetahuan yang kurang. Dengan aspek tingkat sikap diperoleh 95.7% tingkat sikap yang baik, 4.3% tingkat sikap yang cukup dan tidak ada yang memiliki tingkat sikap yang kurang.

**Simpulan:** Mayoritas mahasiswa FK USU memiliki tingkat pengetahuan dan sikap yang baik tentang vaksinasi COVID-19.

**Kata Kunci:** Vaksin COVID-19, Pengetahuan, Mahasiswa FK USU

# KNOWLEDGE AND ATTITUDE LEVEL OF MEDICAL STUDENTS FROM SUMATERA UTARA UNIVERSITY ABOUT THE IMPORTANCE OF COVID-19 VACCINE

## ABSTRACT

**Background:** In the beginning of 2020, earth have been shocked by new pneumonia virus pandemic that start from Wuhan, Tiongkok. The virus have been rapidly spread and the disease is called Coronavirus disease 2019 (COVID-19). This research is conducted to survey student's knowledge and attitude about the importance of COVID-19 vaccination.

**Purpose:** This research of this study is to describe FK USU student's knowledge about the importance of COVID-19 vaccine.

**Results:** From this study, there are 50% of FK USU students with good knowledge, 40.4% with sufficient level of knowledge and 9.6% with low knowledge. Based on attitude level, there are 95.7% students with good level of attitude, 4.3% with sufficient level of attitude, while there are none of them with low level of attitude.

**Conclusion:** Most of the USU's Medical Student have good level of both knowledge and attitude towards COVID-19 Vaccine.

**Keywords:** COVID-19 Vaccine, Knowledge, FK USU student.

## 1. PENDAHULUAN

Pada awal tahun 2020, dunia dikejutkan dengan mewabahnya pneumonia baru yang bermula dari Wuhan, Tiongkok yang kemudian menyebar dengan cepat dan penyakitnya disebut *Coronavirus disease 2019* (COVID-19). Ditemukan pada akhir Desember tahun 2019. Sampai saat ini sudah dipastikan terdapat 65 negara yang telah terjangkit virus ini (WHO, 2020).

COVID-19 adalah virus zoonotic, yang berarti virus ini ditularkan dari binatang ke manusia, dengan host utama adalah "horse shoe bat" dan spesies Mangolin atau Pangolin. Transmisi Zoonotic hanya terjadi pada penderita di Kota Wuhan. Virus ini dapat ditularkan dari manusia ke manusia. (Ahmad, 2020). Hingga tanggal 2 November 2021, terdapat 246 951 247 kasus dan 5 004 855

jumlah kematian di seluruh dunia. Sementara di Asia Tenggara sudah ditetapkan 44 005 474 kasus dengan positif COVID-19 dan 693 814 kasus kematian. (WHO, 2021). Lalu, untuk di Indonesia sendiri, angka kumulatif kasus ialah 4 245 373 dan jumlah kematian 143 457. Dan selanjutnya, di Sumatera Utara, terdapat 105 858 kasus dan 2 887 kematian. (Satgas COVID, 2021)

Dikarenakan Indonesia berpenduduk terbesar keempat di dunia, Indonesia membawa risiko infeksi yang lebih tinggi dan penyebaran virus yang tinggi. Selanjutnya, virus ini sangat menular yang perlu dicegah agar tidak menyebar di dalam komunitas. Transmisi yang tidak terkendali menyebabkan jumlah kasus yang sangat besar. Akibatnya, jumlah kasus kematian akan sangat meningkat seperti yang kita lihat di

beberapa negara. (Hamid *et al.*, 2020).

Vaksin adalah upaya dalam menangani COVID-19, termasuk di Indonesia. Saat ini sedang berlangsung vaksinasi COVID-19 dan pengembangan vaksin merah putih, yaitu dengan virus yang bertransmisi di Indonesia juga sudah dilaksanakan. Persiapan Indonesia mulai dari penyimpanan vaksin hingga proses distribusi vaksin ke seluruh provinsi di Indonesia juga sudah dilakukan. Keberadaan vaksin diharapkan menjadi kabar baik dalam pencegahan penyebaran virus COVID-19 (PPDAI, 2020).

Beberapa studi sudah menunjukkan bahwa tingkat pengetahuan dan sikap mempengaruhi penerimaan vaksin COVID-19.

Literatur menggambarkan tentang pentingnya membuat penelitian pada tingkat pengetahuan dan sikap tentang pentingnya vaksinasi untuk mengurangi penyebaran penyakit. Pengetahuan dan sikap tentang vaksin COVID-19 dipengaruhi banyak faktor, diantaranya jenis kelamin dan tingkat pendidikan.

Mahasiswa dinilai memiliki tingkat intelektualitas yang tinggi, kecerdasan dalam berpikir dan perencanaan dalam bertindak. Dengan demikian, mahasiswa dapat memilih untuk mencegah COVID-19 untuk menyebar lebih lanjut. Sesuai dengan judul, penulis ingin mengetahui tentang tingkat pengetahuan dan sikap mahasiswa FK USU mengenai pentingnya vaksin COVID-19

Berdasarkan latar belakang yang telah dibahas, maka penulis berpendapat bahwa perlu dilakukan penelitian mengenai ‘Tingkat Pengetahuan dan Sikap Mahasiswa

Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara Tentang Pentingnya Vaksinasi COVID-19.

## 2. METODE

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian observasional, yaitu penelitian yang dilakukan sebatas pengamatan tanpa melakukan intervensi atau percobaan dan dimaksudkan untuk memperoleh gambaran pengetahuan dan sikap mahasiswa FK USU tentang pentingnya vaksinasi COVID-19 dengan pendekatan *cross sectional*. Berhubung dengan keadaan pandemi *COVID-19*, penelitian ini yang akan diadakan di FK USU dilaksanakan secara *online* dengan menggunakan *google form* dimana pengambilan data dilakukan pada awal bulan Juli 2021 hingga November 2021. Populasi pada penelitian ini merupakan mahasiswa/i FK USU angkatan 2018-2020 dan besar sampel yang diteliti dihitung dengan menggunakan rumus slovin dan hasilnya diperoleh sebanyak 90 orang. Teknik pengambilan sampel yang digunakan merupakan *simple random sampling* dimana jumlah sampel didistribusi secara rata pada setiap tahun angkatan. Sebelum kuesioner dibagikan, kuesioner terlebih dahulu dilakukan pengujian validitas dan reliabilitas dan pada hasilnya didapatkan semua pertanyaan kuesioner valid serta uji reliabilitas dengan rumus Alpha Cronbach diperoleh nilai sebesar 0,861. Kuesioner yang digunakan dalam penelitian ini berjumlah 21 butir pertanyaan tertutup. Kuesioner ini terdiri dari 2 bagian, yaitu 10 pertanyaan untuk menguji tingkat



pengetahuan dan 11 pertanyaan untuk melihat tingkat sikap. Kuesioner kemudian disebarakan secara acak kepada responden yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

### 3. HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan pada bulan Juli 2021 sampai dengan bulan Oktober 2021 yang berlokasi di Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara secara *online*. Kuesioner kemudian disebarakan dan responden diminta untuk mengisi data diri seperti jenis kelamin, angkatan, dan sumber informasi

**Tabel 1.** Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden

Karakteristik	n =	%
<b>94</b>		
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	36	38,3
Perempuan	58	61,7
<b>Angkatan</b>		
2018	31	33
2019	30	31,9
2020	33	35,1

Pada tabel 1, terlihat bahwa kelompok terbesar adalah kelompok jenis kelamin perempuan, yaitu sebanyak 58 responden (61.7%), diikuti dengan kelompok laki-laki sebanyak 36 responden (38.3%). Dan terlihat bahwa dari segi angkatan, jumlah responden angkatan 2018 sebanyak 31 responden (33%), angkatan 2019 sebanyak 30 responden (31.9%), dan angkatan 2020 sebanyak 33 responden (35.1%). Tingkat

pengetahuan dan sikap pada penelitian ini dibagi menjadi 3 kategori, yaitu pengetahuan baik, cukup, dan kurang. Responden dikategorikan memiliki pengetahuan baik apabila menjawab benar > 75%, cukup apabila 56% - 75% yang benar, dan kurang apabila benar < 56% yang benar.

**Tabel 2.** Distribusi Tingkat Pengetahuan dan Sikap

Tingkat	n =	%
<b>94</b>		
<b>Pengetahuan</b>		
Baik	47	50,0
Cukup	38	40,4
Kurang	9	9,6
<b>Sikap</b>		
Baik	90	95,7
Cukup	4	4,3
Kurang	0	0

Pada tabel 2, menunjukkan bahwa tingkat pengetahuan dengan frekuensi tertinggi adalah baik, yaitu sebanyak 47 responden (50%). Lalu diikuti dengan tingkat pengetahuan cukup, yaitu sebanyak 38 responden (40.4%), dan yang paling sedikit adalah tingkat pengetahuan kurang, yaitu sebanyak 9 responden (9.6%). Selanjutnya, dapat dilihat bahwa hampir seluruh responden dalam penelitian ini memiliki tingkat sikap yang baik tentang pentingnya vaksinasi COVID-19 dengan frekuensi 90 orang (95.7%). 4 orang lainnya (4.3%) memiliki tingkat sikap yang cukup.

**Tabel 3.** Tabulasi Silang Tingkat Pengetahuan Dengan Karakteristik Responden

Karakteristik Responden	Tingkat Pengetahuan Faktor Risiko Stroke						Total	%
	Baik		Cukup		Kurang			
	n=47	%	n=38	%	n=9	%		
<b>Jenis Kelamin</b>								
Laki-laki	18	50	15	41,7	3	8,3	36	38,3
Perempuan	29	50	23	39,7	6	10,3	58	61,7
<b>Angkatan</b>								
2018	19	61,3	9	29,0	3	9,7	31	33,0
2019	16	53,5	12	40,0	2	6,7	30	32,0
2020	12	36,4	17	51,5	4	12,1	33	35,0

**Tabel 4.** Tabulasi Silang Tingkat Sikap Dengan Karakteristik Responden

Karakteristik Responden	Tingkat Pengetahuan Gejala Stroke						Total	%
	Baik		Cukup		Kurang			
	n=90	%	n=4	%	n=0	%		
<b>Jenis Kelamin</b>								
Laki-laki	35	97,2	1	2,8	0	0	36	38,3
Perempuan	55	94,8	3	5,2	0	0	58	61,7
<b>Angkatan</b>								
2018	30	96,8	1	3,2	0	0	31	33,0
2019	30	100	0	0	0	0	30	32,0
2020	30	90,9	3	9,1	0	0	33	35,0

Pada jenis kelamin laki-laki dan perempuan adalah sama, yaitu 50% dari total populasi masing-masing. Untuk tingkat pengetahuan cukup, mayoritas merupakan jenis kelamin laki-laki, yaitu 15 orang atau 41.7% dari total sampel laki-laki. Sedangkan pada tingkat pengetahuan kurang, mayoritas adalah perempuan, yaitu 6 orang atau 10.3% dari total sampel perempuan.

Selanjutnya, dapat diketahui bahwa tingkat pengetahuan baik tertinggi ada pada angkatan 2018, yaitu 19 orang (61.3%), sedangkan pada tingkat pengetahuan cukup mayoritas adalah angkatan 2020, yaitu 17 orang (51.5%). Dan untuk tingkat pengetahuan kurang, mayoritas merupakan angkatan 2020,

yaitu 4 orang (12.1%). Selanjutnya, tingkat sikap baik mayoritas pada jenis kelamin laki-laki, yaitu 35 orang atau 97.2%, sedangkan pada perempuan berjumlah 55 orang atau 94.8%. Untuk tingkat sikap cukup, mayoritas merupakan jenis kelamin perempuan, yaitu 3 orang atau 5.2% dari total sampel perempuan. Dan tidak ada responden dengan tingkat sikap yang kurang (0%). Berdasarkan angkatan, dapat diketahui bahwa tingkat sikap baik tertinggi ada pada angkatan 2019, yaitu 30 orang (100%), sedangkan pada tingkat sikap cukup mayoritas adalah angkatan 2020, yaitu 3 orang (9.1%). Dan untuk tingkat sikap kurang, tidak ada.

#### 4. PEMBAHASAN

Dengan total 94 responden yang diundang untuk berpartisipasi dalam penelitian ini, dimana semua responden memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dan mengisi kuesioner secara lengkap, yang mana tingkat penyelesaian adalah 100%. Mayoritas dari responden adalah berjenis kelamin perempuan (61.7%) dan 35% responden merupakan angkatan 2020. Alasan tingkat penyelesaian 100% dapat diperkirakan karena sistem kuesioner daring yang mengharuskan responden untuk mengisi semua pertanyaan agar jawaban dapat dikumpulkan. Dari total keseluruhan responden, presentase yang memiliki tingkat pengetahuan yang baik adalah 50%, lalu dengan tingkat pengetahuan yang cukup 40.4%, serta tingkat pengetahuan kurang sebanyak 9.6%. Jikalau ditinjau dari tabel 4.3, persentase responden yang memiliki pengetahuan yang baik di FK USU lebih rendah dibandingkan penelitian pada mahasiswa FK di Romania (Ana et al, 2021). Dan juga dari hasil ini, didapatkan nilai rata-rata pengetahuan mahasiswa FK USU adalah 74.3%. Hasil ini sedikit lebih tinggi dari tingkat pengetahuan mahasiswa di United Arab Emirates, yaitu senilai 72.3%. Juga lebih tinggi bila dibandingkan dengan rata-rata pengetahuan dari survei komunitas di Bangladesh (Saiful et al, 2021). Rata-rata skor pada laki-laki (75%) lebih tinggi dibandingkan pada perempuan (73.8%). Berlanjut pada tabel 4.5, tingkat pengetahuan baik pada jenis kelamin laki-laki dan perempuan adalah sama, yaitu 50% dari total

populasi masing-masing. Hal ini sejalan dengan penelitian Saiful et al, 2021 yang menyatakan bahwa tingkat pengetahuan tidak signifikan berhubungan dengan variabel jenis kelamin pada responden di Bangladesh. Tetapi tidak sejalan bila dibandingkan dengan penelitian mahasiswa FK di Egypt dan populasi di Nigeria yang mendapatkan skor pada perempuan lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki (Asraf et al, 2021) (Hassen et al, 2021) Angkatan 2018 (77.7%) memiliki skor rata-rata pengetahuan yang paling tinggi dibandingkan angkatan 2019 (75%) maupun 2020 (70.3%). Hal ini bisa jadi disebabkan oleh materi dari mata kuliah yang di dapat lebih banyak dibandingkan angkatan lainnya. Total responden yang mendapat tingkat pengetahuan baik paling besar pada angkatan 2018 (61.3%). Hal ini sejalan dengan penelitian mahasiswa FK di Jordan yang mendapatkan mahasiswa tahun awal memiliki pengetahuan yang terbatas dibandingkan mahasiswa tahun akhir (Asraf, 2020). Tetapi hasil ini tidak sejalan jika ditinjau dengan penelitian di Hongkong yang mendapatkan tingkat pengetahuan yang lebih tinggi pada responden dengan tingkat pendidikan lebih rendah/angkatan pertama. (Martin et al, 2021).

Menurut Budiman dan Riyanto (2013), beberapa faktor yang mempengaruhi pengetahuan adalah pendidikan, informasi, sosial budaya, ekonomi, lingkungan dan pengalaman. Pengetahuan memiliki hubungan yang erat dengan pendidikan, dimana diharapkan dengan pendidikan yang tinggi maka orang tersebut akan semakin luas juga pengetahuannya. (Faot,

2019). Responden yang memiliki tingkat sikap baik adalah 95.7%, kemudian dengan tingkat sikap yang cukup sebanyak 4.3%. Hasil ini lebih tinggi jika dibandingkan dengan penelitian Wei Bai et al, 2021 dengan responden mahasiswa China dan juga lebih ditinggi dibandingkan presentase responden yang bersikap baik pada penelitian Hayder Hasan et al, 2021. Bila dilihat dari aspek rata-rata, didapatkan nilai  $49.84 \pm 4.4$  dari 55, dengan skor rerata 90.6%. Nilai ini lebih tinggi bila dibandingkan dengan penelitian di Bangladesh dengan rata-rata 78%. (Saiful et al, 2021). Juga, hasil ini lebih tinggi bila dibandingkan dengan penelitian pada Mahasiswa di UAE (72%) (Hayder et al, 2021). Dan tingkat sikap responden yang positif terhadap vaksinasi COVID-19 pada penelitian ini sedikit lebih tinggi jika dibandingkan dengan penelitian mahasiswa kedokteran Romanian (88%) (Ana et al, 2021). Kemudian, nilai ini dapat dikatakan sama bila disandingkan dengan penelitian pada tenaga Kesehatan di Riau (90%) (Selvi, 2020). Didapatkan bahwa skor yang didapatkan laki-laki lebih tinggi bila dibandingkan dengan perempuan. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian Saiful et al, 2021 dimana mereka mendapatkan skor sikap yang lebih tinggi pada perempuan. Kemudian, 97.2% dari laki-laki memiliki sikap yang baik dan 94.8% dari perempuan memiliki sikap yang baik. Kondisi pembelajaran non akademik yang baik dapat menjadi alasan peningkatan tingkat sikap diantara laki-laki dari perempuan, mengingat bahwa laki-laki lebih kompetitif dibandingkan perempuan. Tetapi, hal ini sejalan

dengan penelitian di Hongkong yang mengindikasikan tidak ada perbedaan signifikansi dari jenis kelamin yang memiliki tingkat sikap yang baik. (Martin et al, 2021).

Disimpulkan bahwa yang memiliki rerata sikap yang baik adalah angkatan 2019 (92.3%) tetapi hasil ini tidak jauh berbeda dengan angkatan 2018 (90%) dan angkatan 2020 (88.8%). Hasil ini sejalan dengan penelitian di Bangladesh dan Romania yang mendapatkan hasil tingkat pendidikan tidak signifikan dalam tingkat sikap. Lalu dapat diketahui bahwa seluruh angkatan 2019 memiliki tingkat sikap yang baik. Hal ini sejalan dengan penelitian Julianti, 2021 yang meneliti tentang sikap mahasiswa FK USU terhadap pencegahan COVID-19, menerangkan bahwa angkatan 2019 memiliki tingkat sikap yang baik. Hal ini kurang sejalan bila dibandingkan dengan penelitian di Euthopia yang menerangkan bahwa tingkat sikap bergantung pada tingkat pendidikan yang telah diperoleh. (Hassen et al, 2021).

Garrett (1993) mengatakan bahwa ada dua faktor utama yang menentukan pembentukan dan perubahan sikap, yaitu faktor psikologis dan faktor kultural. Faktor psikologis, yaitu motivasi, emosi, kebutuhan, pemikiran, kekuasaan dan kepatuhan, kesemuanya merupakan faktor yang memainkan peranan dalam menimbulkan atau mengubah sikap seseorang; sedangkan faktor kultural atau kebudayaan, yaitu status sosial, lingkungan keluarga dan pendidikan juga merupakan faktor yang berarti yang menentukan sikap manusia. Teori

serupa diungkapkan oleh Chaiken (2009), ia mengemukakan bahwa sikap terbentuk dan berubah dipengaruhi oleh lingkungan sosial yang memungkinkan masuknya berbagai proses subjektif dalam rangka memelihara hubungan interpersonal.

## 5. SIMPULAN

Mayoritas mahasiswa FK USU memiliki tingkat pengetahuan dan sikap yang baik tentang vaksinasi COVID-19.

## 6. SARAN

Mahasiswa/i diharapkan dapat meningkatkan dan memperbaharui pengetahuan khususnya mengenai pentingnya vaksinasi COVID-19. Kepada Fakultas kesehatan diharapkan agar dapat melakukan kajian dan koordinasi tentang kualitas dan mutu dalam meningkatkan pengetahuan masyarakat terhadap pentingnya vaksinasi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Azwar, S. 1995. Sikap Manusia: Teori dan Pengukurannya. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
2. Bălan, A.; Bejan, I.; Bonciu, S.; Eni, C.E.; Ruță, S. Romanian Medical Students' Attitude towards and Perceived Knowledge on COVID-19 Vaccination. *Vaccines* 2021, 9, 854. <https://doi.org/10.3390/vaccines9080854>
3. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523–34. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12519-020-00353-5.pdf>
4. Elhadi et al. BMC Public Health. Knowledge, attitude, and acceptance of healthcare workers and the public regarding the COVID-19 vaccine: a crosssectional study. 2021; 21:955 <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10987-3>
5. Kemenkes RI, 2020. Infeksi emerging [online] cited on 3rd June 2021. <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/situasi-infeksi-emerging/situasi-terkini-perkembangan-coronavirus-disease-covid-19-31-mei-2021>
6. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424–32.
7. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020; published online March 5. DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.001
8. Mannan, KA & Farhana, KM (2020). Knowledge, Attitude and Acceptance of a COVID Vaccine: A Global Cross- Sectional Study <https://ssrn.com/abstract=3763373>
9. PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. 2020. Tatalaksana pasien terkonfirmasi COVID-19. Pedoman Tatalaksana COVID-19. Vol.3, no.3, pp. 8-45. Available at : <https://www.papdi.or.id/pdfs/983/Buku%20Pedoman%20Tatalaksana%20COVID->

19%205OP%20Edisi%203%202020.pdf

10. Purnamasari, I., & Raharyani, A. E. (2020). Tingkat Pengetahuan Dan Perilaku Masyarakat Kabupaten Wonosobo Tentang Covid-19. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 10(1), 33-42. <https://ojs.unsiq.ac.id/index.php/jik/article/view/1311/783>

11. Q. Li, X. Guan, P. Wu, X. Wang, L. Zhou, Y. Tong, et al. 2020, Early transmission dynamics in wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia, *N. Engl. J. Med.*, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.

12. Ramdhani, N. 2009. Pembentukan dan Perubahan Sikap. Available: <http://neila.staff.ugm.ac.id/wordpress/wp-content/uploads/2009/09/bab2a1-attitude.pdf>.

13. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020; published online March 3. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433.

14. S Bhartiya, N Kumar, T Singh, S Murugan, S Rajavel, and M Wadhvani, Knowledge, attitude and practice towards COVID-19 vaccination acceptance in West India, *Int J Community Med Public Heal*, Vol. 8, 2021, pp. 1170-6.

15. Salman M, Mustafa ZU, Asif N, Haider ZA, Hussain K, Shehzadi N, Mehmood Khan T, Saleem Z, 2020. Knowledge, attitude and preventive practices related to COVID-19: a cross-sectional study in two Pakistani university populations. *Drugs Ther Perspect* 9: 1-7.

16. Setiawan F., Puspitasari H., Sunariani J., and Yudianto A. (2020) Molecular Review Covid-19 From The Pathogenesis and Transmission Aspect. *Environmental Health Journal* Volume 12 No.1 Special Issue. DOI: 10.20473 / jkl.v12i1si.2020.94-104

17. Susilo, A., Rumende, C. M., Pitoyo, C. W., Santoso, W. D., Yulianti, M., Herikurniawan, H., & Chen, L. K. 2020. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(1), 45-67. <http://www.jurnalpenyakitdalam.ui.ac.id/index.php/jpdi/article/view/415/229>

18. Wang, Y., & Zhu, L. Q. 2020. Pharmaceutical care recommendations for antiviral treatments in children with coronavirus disease 2019. *World Journal of Pediatrics*, 1-4.

19. WHO. 2020, "Coronavirus Covid-19 Pneumonia Wuhan", *Corona virus disease*, vol. 2, no. 1, pp. 187-192.

20. WHO. 2021. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report –13 April 2021. Available at : <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---13-april-2021> Access 5 Mei 2021.

21. WHO. Coronavirus (COVID-19) Disease Indonesia. WHO Coronavirus (COVID-19) Disease Dashboard. 2021.

22. WHO. Vaccine Update. Available at : [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update52\\_vaccines.pdf?sfvrsn=b11be994\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update52_vaccines.pdf?sfvrsn=b11be994_4)

23. Wong MCS, Wong ELY, Huang J, et al. Acceptance of the COVID-19 vaccine based on the health belief model: A population-based survey in Hong Kong. *Vaccine*. 2021;39(7):1148-1156.  
doi:10.1016/j.vaccine.2020.12.083
24. World Health Organization, Novel Coronavirus (2019-nCoV) Question and Answer, (2021)  
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
25. Wu, X. 2020. Diagnosis, Treatment and Prevention of Covid 19 in Children.
26. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol* [Internet]. 2020;30(7):1346-1351.

# PENGARUH POSISI DUDUK TERHADAP KELUHAN LOW BACK PAIN (LBP) PADA MAHASISWA UNIVERSITAS YARSI ANGKATAN 2018

Natasya Milenia<sup>1</sup>

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Yarsi  
Jakarta, Jakarta

## ABSTRAK

### Korespondensi:

Natasya Milenia

### Email Korespondensi:

bynatasyia@gmail.com

### Riwayat Artikel

Diterima: 15-02-2022

Selesai revisi: 10-06-2022

### DOI :

10.53366/jimki.v10i1.510

**Latar Belakang:** Selama pandemi COVID-19 perkuliahan mahasiswa di Indonesia umumnya diselenggarakan dengan metode daring, begitu pula di Universitas YARSI. Waktu perkuliahan yang lama dan dilakukan secara daring menuntut mahasiswa berada dalam posisi duduk yang statis bahkan tidak nyaman, sementara posisi duduk tegak maupun membungkuk dalam jangka waktu lebih dari 30 menit dapat mengakibatkan gangguan otot sehingga banyak individu mengalami keluhan *low back pain* (LBP). Keluhan ini dirasakan sebagai nyeri atau kekakuan otot di sudut bawah *costae* 12 dan di atas lipatan bokong bagian bawah (*gluteal inferior*), dengan atau tanpa nyeri yang menjalar dari punggung bawah ke kaki. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara posisi duduk dengan kejadian LBP pada mahasiswa Fakultas Kedokteran, Fakultas Hukum, dan Fakultas Teknologi Informatika Universitas YARSI angkatan 2018.

**Metode:** Desain penelitian yang digunakan adalah kuantitatif bersifat analitik dengan rancangan penelitian *cross sectional*. Sampel ditetapkan menggunakan metode *simple random sampling*. Instrumen pengumpulan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kuesioner Oswestry Disability Index (ODI). Peneliti menganalisis variabel data univariat dan data bivariat dengan menggunakan uji *chi-square*.

**Hasil:** Berdasarkan analisis bivariat *chi square* didapatkan *p value* posisi duduk dengan keluhan LBP adalah 0,741 ( $p > 0,05$ ), artinya tidak ada hubungan signifikan antara posisi duduk dengan keluhan LBP.

**Kesimpulan:** Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada mahasiswa Fakultas Kedokteran, Fakultas Hukum, dan Fakultas Teknologi Informatika Universitas YARSI angkatan 2018 dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara posisi duduk dengan keluhan LBP.

**Kata kunci:** posisi duduk, nyeri punggung bawah, mahasiswa



# THE EFFECT OF SITTING POSITION ON LOW BACKPAIN (LBP) COMPLAINTS IN YARSI UNIVERSITY STUDENTS FOR THE 2018

## ABSTRACT

**Background:** Lectures in Indonesia during the COVID-19 pandemic are generally held online, as well as at YARSI University. Sitting for a long time in online lectures requires students to be in a static or even uncomfortable sitting position. Sitting either upright or bent over a period of more than 30 minutes can cause muscle disorders so many individuals experience complaints of low back pain (LBP). It is felt as pain or muscle stiffness under the lower angle of the 12th costae and above the lower gluteal folds (inferior gluteal), with or without pain radiating from the lower back to the legs. The purpose of this study was to determine whether there was a relationship between sitting posture and the incidence of low back pain in YARSI University students class of 2018 from the Faculty of Medicine, Faculty of Law, and Faculty of Information Technology. **Methods:** The research design used was quantitative analytic with a cross sectional research design. The sample was determined using the simple random sampling method. The collection instrument used in this study was the Oswestry Disability Index (ODI) questionnaire. The researcher analyzed the univariate and bivariate data variables by using the chi-square test.

**Results:** Based on bivariate chi square analysis, the  $p$  value of sitting position with complaints of LBP was 0.741 ( $p > 0.05$ ), meaning that there was no significant relationship between sitting position and complaints of LBP.

**Conclusion:** There is no relationship between sitting position and complaints of low back pain on class of 2018 YARSI University students of Faculty of Medicine, Faculty of Law, and Faculty of Information Technology.

**Keywords:** sitting posture, low back pain, students

## 1. PENDAHULUAN

Infeksi tuberkulosis (TB) sampai saat World Health Organization (WHO) mengumumkan status pandemi global COVID-19 sejak bulan 11 Maret 2020, begitu pula Indonesia. Berbagai upaya telah dilakukan pemerintah sebagai pengendalian COVID-19, salah satunya dengan membatasi interaksi sosial. Kondisi tersebut berdampak pada banyak sektor, salah satunya, yaitu sektor pendidikan. Selama pandemi COVID-19

perkuliahan mahasiswa di Indonesia diselenggarakan dengan metode daring dengan durasi yang lama, yaitu antara satu hingga tiga jam atau lebih. Kondisi ini menyebabkan mahasiswa mengalami keluhan mulai dari stres, tidak fokus, bagian tubuh sakit, hingga timbul rasa nyeri otot terutama pada leher yang menyebabkan semakin tidak nyamannyaperkuliahan yang berlangsung.<sup>[1,2]</sup>

Kegiatan harian seorang mahasiswa selama perkuliahan daring didominasi oleh aktivitas duduk. Duduk adalah posisi tubuh dengan cara menyangga tubuh bagian atas oleh pinggul dan sebagian paha di mana perubahan posisi dan pergerakannya terbatas. Posisi duduk tegak ataupun membungkuk jika dilakukan dalam jangka waktu lebih dari 30 menit dapat mengakibatkan gangguan otot sehingga banyak individu mengalami *low back pain* (LBP).<sup>3,4]</sup>

LBP dianggap sebagai nyeri atau kekakuan otot di sudut bawah tulang tusuk (*costae*) 12 dan di atas bokong bagian bawah (*gluteal inferior*), dengan atau tanpa nyeri yang menjalar dari punggung bawah ke kaki.<sup>[3]</sup> Tanda ketidaknyamanan yang dirasakan tubuh, seperti ketegangan, nyeri, atau tremor, merupakan gejala LBP. Keluhan ini diperberat oleh situasi tertentu seperti posisi duduk yang salah dan fasilitas duduk yang kurang ergonomis.<sup>[5,6]</sup>

Faktor risiko utama pada LBP adalah usia, jenis kelamin, obesitas, faktor psikososial (stres, kecemasan, dan depresi), tingkat pendidikan, faktor pekerjaan, penurunan fleksibilitas dan mobilitas otot, hipermobilitas, olahraga, cara membawa dan mengangkut beban. Faktor risiko lain yang dapat menimbulkan LBP antara lain kebiasaan duduk, membungkuk dalam jangka waktu yang lama, tulang belakang abnormal, atau akibat penyakit tertentu. LBP juga dapat timbul akibat gerakan berulang yang sering dari bagian tubuh tertentu dalam posisi berdiri atau duduk dalam waktu lama.<sup>[5,7,8]</sup> LBP yang terjadi

terus-menerus dan tidak diatasi dengan baik dapat menyebabkan komplikasi seperti disabilitas, dan penurunan kualitas hidup.<sup>[9,10]</sup>

Perkuliahan secara daring membutuhkan posisi duduk dengan waktu yang lama sehingga mahasiswa Universitas YARSI berada dalam posisi duduk yang statis bahkan tidak nyaman. Selain itu banyaknya tugas yang harus dikerjakan juga memperpanjang durasi posisi duduk yang dilakukan. Keadaan ini berakibat pada timbulnya keluhan seperti nyeri terutama pada punggung bawah. Oleh karena itu, posisi duduk yang tidak nyaman dengan durasi yang lama dapat menyebabkan keluhan LBP pada mahasiswa. LBP dapat memengaruhi produktivitas dalam perkuliahan pada mahasiswa Universitas YARSI.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara posisi duduk dengan kejadian LBP pada mahasiswa Fakultas Kedokteran, Fakultas Hukum, dan Fakultas Teknologi Informatika Universitas YARSI angkatan 2018

## 2. METODE

Desain penelitian yang digunakan adalah kuantitatif bersifat analitik dengan rancangan penelitian cross sectional. Populasi yang digunakan adalah seluruh mahasiswa Universitas YARSI angkatan 2018 yang berasal dari Fakultas Kedokteran, Fakultas Hukum, dan Fakultas Teknologi Informatika dengan rentang usia 19-22 tahun dimana pengaruh duduk yang lama masih dapat ditolerir oleh tubuh

masing-masing mahasiswa. Total keseluruhan populasi berjumlah 552 mahasiswa. Sampel ditetapkan dengan metode *simple random sampling* dan menggunakan rumus Slovin. Peneliti mendapatkan 314 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Jumlah ini sesuai dengan jumlah minimal penghitungan rumus Slovin. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah: terdaftar sebagai mahasiswa Universitas YARSI dan berasal dari Fakultas Kedokteran, Fakultas Hukum, dan Fakultas Teknologi Informatika; mahasiswa yang bersedia menjadi sampel penelitian serta mengisi *informed consent*; dan mahasiswa yang tidak memiliki kelainan muskuloskeletal bawaan atau penyakit lain yang berhubungan dengan keluhan nyeri punggung bawah.

Jenis data yang digunakan adalah data primer dan kuantitatif. Instrumen pengumpulan yang digunakan adalah kuesioner Oswestry Disability Index (ODI) yang disebarluaskan melalui *google form*. Peneliti selanjutnya menganalisis variabel data univariat untuk melihat gambaran deskriptif setiap variabel penelitian, yaitu posisi duduk dan LBP, serta data bivariat untuk melihat adanya hubungan antara posisi duduk pada mahasiswa Universitas YARSI angkatan 2018 yang berasal dari Fakultas Kedokteran, Fakultas Hukum, dan Fakultas Teknologi Informatika dengan uji chi-square menggunakan EBM SPSS Statistics 25.

### 3. HASIL PENELITIAN

Hasil yang dapat diberikan setelah penyebaran kuisioner adalah sebagai berikut

Posisi Duduk	Fakultas Kedokteran		Fakultas Hukum		Fakultas Teknologi Informatika	
	F	%	F	%	F	%
<b>Sangat Baik</b>	110	59,8	23	39,7	25	34,7
<b>Baik</b>	60	32,6	28	48,3	33	45,8
<b>Buruk</b>	13	7,1	7	12,1	13	18,1
<b>Sangat Buruk</b>	1	0,5	0	0	1	1,4
<b>Total</b>	<b>184</b>	<b>100</b>	<b>58</b>	<b>100</b>	<b>72</b>	<b>100</b>

Tabel 1. Distribusi Sampel menurut Posisi Duduk per Fakultas

Tabel 3. Uji *Chi Square* terhadap Hubungan antara Posisi Duduk dengan LBP

Posisi Duduk	LBP								Total		P Value
	Minimal		Moderate		Severe		Crippled		F	%	
	F	%	F	%	F	%	F	%			
<b>Sangat baik</b>	70	22,3	66	21	18	5,7	4	1,3	158	50,3	0,741
<b>Baik</b>	50	15,9	55	17,5	14	4,5	2	0,6	121	38,5	
<b>Buruk</b>	12	3,8	15	4,8	6	1,9	0	0	33	10,5	
<b>Sangat buruk</b>	1	0,3	0	0	1	0,3	0	0	2	0,6	
<b>Total</b>	<b>133</b>	<b>42,4</b>	<b>136</b>	<b>43,3</b>	<b>39</b>	<b>12,4</b>	<b>6</b>	<b>1,9</b>	<b>314</b>	<b>100</b>	

Tabel 1 menunjukkan hasil dari posisi duduk kategori sangat baik pada mahasiswa Fakultas Kedokteran, Fakultas Hukum, dan Fakultas Teknologi Informatika berturut-turut adalah sebanyak 110 (59,8%) mahasiswa, 23 (39,7%) mahasiswa, dan 25 (34,7%) mahasiswa. Posisi duduk kategori baik pada mahasiswa Fakultas Kedokteran, Fakultas Hukum, dan Fakultas Teknologi Informatika berturut-turut adalah 60 (32,6%) mahasiswa, 28 (48,3%) mahasiswa,

dan 33 (45,8%) mahasiswa. Posisi duduk kategori buruk pada mahasiswa Fakultas Kedokteran, Fakultas Hukum, dan Fakultas Teknologi Informatika berturut-turut adalah 13 (7,1%) mahasiswa, 7 (12,1%) mahasiswa, dan 13 (18,1%) mahasiswa. Posisi duduk kategori sangat buruk pada mahasiswa Fakultas Kedokteran dan Fakultas Teknologi Informatika berturut-turut adalah 1 (0,5%) mahasiswa dan 1 (1,4%) mahasiswa, pada Fakultas Hukum tidak ditemukan adanya posisi duduk kategori sangat buruk.

Tabel 2 menunjukkan bahwa pada mahasiswa Fakultas Kedokteran, Fakultas Hukum, dan Fakultas Teknologi Informatika yang mengalami keluhan LBP kategori *minimal* didapatkan berturut-turut adalah sebanyak 85 (46,2%) mahasiswa, 20 (34,5%) mahasiswa, dan 28 (38,9%) mahasiswa. Mahasiswa Fakultas Kedokteran, Fakultas Hukum, dan Fakultas Teknologi Informatika yang mengalami keluhan LBP kategori *moderate* berturut-turut adalah sebanyak 75 (40,8%) mahasiswa, 30 (51,7%) mahasiswa, dan 31 (38,9%) mahasiswa. Mahasiswa Fakultas Kedokteran, Fakultas Hukum, dan Fakultas Teknologi Informatika yang mengalami keluhan LBP kategori *severe* berturut-turut adalah sebanyak 19 (10,3%) mahasiswa, 8 (13,8%) mahasiswa, dan 12 (16,7%) mahasiswa. Mahasiswa Fakultas Kedokteran, Fakultas Hukum, dan Fakultas Teknologi Informatika yang mengalami keluhan LBP kategori *crippled* berturut-turut adalah sebanyak 5 (2,7%) mahasiswa dan 1 (1,4%) mahasiswa, mahasiswa Fakultas Hukum tidak ada yang mengalami LBP kategori *crippled*. Hasil analisis hubungan antara posisi duduk terhadap keluhan LBP (Tabel 3) didapatkan bahwa pada keempat kategori posisi duduk (sangat baik, baik, buruk, dan sangat buruk) memiliki responden terbanyak pada kategori LBP dengan moderate disability yang berturut-turut sebanyak 66 responden (21%), 55 responden (17,5%), dan 15 responden (4,8%). Berdasarkan analisis bivariat chi square menggunakan EBM SPSS

Statistics 25, didapatkan p value posisi duduk dengan keluhan LBP 0,741 ( $p > 0,05$ ), artinya tidak ada hubungan signifikan antara posisi duduk dengan keluhan LBP.

### 3. PEMBAHASAN

Duduk merupakan posisi yang paling nyaman dalam melakukan perkuliahan, tetapi posisi duduk juga dapat memberikan tekanan pada punggung bawah yang cukup berat hingga menimbulkan nyeri. Nyeri yang timbul dapat diminimalisir dengan menggunakan sandaran saat duduk karena posisi tersebut akan mengurangi kerja dari otot-otot ekstensor, maka beban yang ditransmisikan pada vertebra pun menjadi lebih sedikit.<sup>[11,12]</sup> Berdasarkan hasil analisis data univariat (Tabel 1), didapatkan hasil pada mahasiswa Fakultas Kedokteran memiliki persentase terbanyak pada posisi duduk dengan kategori sangat baik. Posisi duduk yang sangat baik adalah sering melakukan posisi menyandar dan sering melakukan peregangan tubuh saat ataupun setelah duduk. Posisi duduk ini dapat meminimalkan rasa nyeri saat duduk. Duduk dengan posisi menyandar lebih baik daripada duduk dalam posisi bungkuk atau punggung dalam bentuk “kurva C” karena posisi tersebut dapat memberikan tekanan pada punggung sehingga pada individu yang duduk lama akan mengalami ketegangan otot-otot sekitar punggung yang menyebabkan kelelahan pada jaringan dan menimbulkan rasa nyeri.<sup>[4,13]</sup> Anggraika *et al*<sup>[3]</sup> menjelaskan bahwa posisi duduk membungkuk merupakan posisi yang kurang ergonomis, sehingga kerja otot

akan semakin kuat dan lama dan menyebabkan relaksasi otot tidak adekuat sehingga aliran darah ke otot terhambat. Hal ini kemungkinan disebabkan karena mahasiswa Fakultas Kedokteran memiliki pengetahuan yang lebih baik terhadap anatomi, sehingga mampu menerapkan posisi duduk yang sangat baik. Mahasiswa Fakultas Hukum dan Fakultas Teknik Informatika memiliki persentase terbanyak pada posisi duduk kategori baik (Tabel 1). Hal ini kemungkinan disebabkan karena rendahnya pengetahuan tentang posisi duduk yang sangat baik yang berpengaruh terhadap perilaku setiap orang, sesuai dengan penelitian Sonhaji *et al*<sup>[14]</sup> yang menjelaskan bahwa terdapat hubungan antara pengetahuan dan perilaku. Putra dan Manalu<sup>[15]</sup> juga menyatakan bahwa terdapat hubungan bermakna antara pengetahuan dengan perilaku. Pengetahuan merupakan suatu hasil dari rasa ketertarikan akan suatu hal melalui proses sensoris terhadap objek tertentu. Posisi duduk pada mahasiswa Fakultas Hukum dan Fakultas Teknologi Informatika sudah dalam kategori baik, meskipun demikian pengetahuan tentang posisi duduk sangat baik perlu ditingkatkan karena duduk dengan posisi tegak mengakibatkan peningkatan tekanan sebesar 140% pada nukleus pulposus, sedangkan posisi duduk membungkuk dapat meningkatkan tekanan pada nukleus pulposus sebesar 190%.<sup>[16,17]</sup>

LBP merupakan nyeri yang pada tulang rusuk (*costae*) l-12 hingga bokong, LBP bukan penyakit melainkan sebuah gejala.<sup>[18]</sup> Berdasarkan data dari hasil analisis univariat (Tabel 2), didapatkan pada mahasiswa Fakultas Kedokteran

memiliki nilai tertinggi pada LBP kategori *minimal*. Kategori *minimal* menggambarkan seseorang dapat menjalankan aktivitas sehari-hari dan tidak perlu dilakukan tindakan intervensi. Mahasiswa Fakultas Hukum dan Fakultas Teknik Informatika memiliki nilai tertinggi pada LBP kategori *moderate*. Seseorang dengan LBP kategori *moderate* akan merasakan nyeri dan kesulitan duduk, mengangkat, serta berdiri meskipun aktivitas sehari-hari seperti perawatan diri, pekerjaan, dan tidur tidak terlalu berpengaruh dan biasanya dapat dilakukan tanpabantuan orang lain. LBP kategori *moderate* hanya memerlukan terapi konservatif untuk mengatasi nyeri.<sup>[19,20]</sup> Hal ini kemungkinan terjadi karena pengetahuan mahasiswa Fakultas Kedokteran tentang LBP lebih baik dibandingkan mahasiswa Fakultas Hukum dan Fakultas Teknologi Informatika. Pernyataan tersebut sejalan dengan penelitian Alfarisi *et al*<sup>[21]</sup> yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara pengetahuan sikap tubuh dengan keluhan nyeri punggung bawah. Hasil penelitian Syarifullah *et al*<sup>[22]</sup> juga menyatakan bahwa individu dengan pengetahuan tentang LBP yang rendah, sering mengalami keluhan LBP. Seseorang yang mengalami LBP kategori *severe* mengalami nyeri pada aktivitas sehari-hari sehingga diperlukan pemeriksaan, sedangkan seseorang dengan LBP kategori *crippled* mengalami nyeri punggung bawah yang membebani seluruh aspek kehidupannya sehingga diperlukan intervensi.<sup>[23]</sup> Hasil uji *chi square* (Tabel 3) dalam program EBM SPSS Statistics 25 didapatkan hasil *p value* uji analisis bivariat adalah 0,741

( $p > 0,05$ ) yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara posisi duduk dengan keluhan LBP. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian Sambo<sup>[24]</sup> yang menjelaskan bahwa tidak ada hubungan signifikan antara posisi saat belajar dengan kejadian nyeri punggung bawah. Pratami *et al*<sup>[20]</sup> juga menjelaskan bahwa tidak didapatkan adanya hubungan antara sikap duduk dengan keluhan LBP. Tidak adanya hubungan antara posisi duduk dengan keluhan LBP pada penelitian ini kemungkinan terjadi karena mahasiswa selama perkuliahan daring telah menyesuaikan posisi duduk sesuai kenyamanan masing-masing sehingga keluhan LBP yang timbul menjadi minimal. Pernyataan ini didukung oleh hasil gambaran posisi duduk dengan frekuensi tertinggi yaitu posisi duduk kategori sangat baik untuk mahasiswa Fakultas Kedokteran dan kategori baik untuk mahasiswa Fakultas Hukum dan Fakultas Teknologi Informatika. Fasilitas duduk yang dimiliki sampel mungkin juga sudah mendukung, sehingga meningkatkan kenyamanan mahasiswa saat duduk. Posisi duduk yang baik menyebabkan kontraksi otot menjadi rendah sehingga nyeri yang timbul minimal bahkan tidak ada.<sup>[25]</sup> Timbulnya keluhan LBP (Tabel 3) juga dipengaruhi oleh multifaktor dan tidak hanya satu faktor posisi duduk saja. Faktor-faktor lain yang dapat menimbulkan LBP terutama faktor-faktor yang tidak dapat diubah antara lain usia, jenis kelamin, dan faktor hormonal.<sup>[26]</sup> Rentang usia pada penelitian ini berkisar 20-23 tahun di mana rentang usia ini belum berisiko mengalami LBP. Usia yang berisiko mengalami keluhan LBP adalah usia  $\geq 35$  tahun. Kekuatan otot juga akan

mulai menurun seiring dengan bertambahnya usia sehingga makin meningkatkan risiko LBP lebih berat.<sup>[25,27]</sup> LBP juga dipengaruhi oleh IMT. Sesuai dengan penelitian Putra *et al* dan Noviyanti *et al*<sup>[26,28]</sup> yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara IMT terhadap keluhan LBP. Namun, penelitian ini tidak meninjau pengaruh IMT terhadap keluhan LBP. Oleh karena itu, penelitian selanjutnya diharapkan dapat meninjau faktor IMT terhadap LBP.

#### 4. KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan terhadap 314 mahasiswa Fakultas Kedokteran, Fakultas Hukum, dan Fakultas Teknologi Informatika Universitas YARSI angkatan 2018 dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara posisi duduk dengan keluhan *low back pain* (LBP).

#### 5. SARAN

Berdasarkan pengalaman peneliti dalam melakukan penelitian dan analisis hasil penelitian, peneliti dapat memberikan saran sebagai berikut:

- a. Sebaiknya dilakukan penelitian lanjutan dengan memperhatikan faktor-faktor lain seperti IMT dan keergonomisan kursi.
- b. Sebaiknya dilakukan penelitian lanjutan terkait metode peregangan yang ideal yang dapat dilakukan oleh mahasiswa.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Nugroho, B. Y. S., Widianawati, E., and Wulan. W. R. (2020). Gambaran Keluhan Otot antara *School from Home* dan *Work from Home* dalam Pandemi COVID-19. *VISIKES: Jurnal Kesehatan Masyarakat* 19(2): 514-521.

2. Sobirin, M. (2020). Identifikasi Keluhan Kesehatan Mahasiswa Selama Perkuliahan Daring pada Masa Pandemic COVID19. *JSM 6 (1)*: 128-132.
3. Anggraika, P., Apriany, A. and Pujiana, D. (2019). Hubungan Posisi Duduk dengan Kejadian Low Back Pain (LBP) pada Pegawai Stikes. *Jurnal 'Aisyiyah Medika 4 (1)*: 1-10.
4. Harkian, Y., Dewi, D. R. L., and Fitrianingrum, I. (2019). Hubungan antara Lama dan Sikap Duduk terhadap Kejadian Nyeri Punggung Bawah di Poliklinik Saraf RSUD Dokter Soedarso Pontianak. Disertasi Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak.
5. Harahap, P. S., Marisdayana, R., and Al Hudri, M. (2018). Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Keluhan *Low Back Pain* (LBP) pada Pekerja Pengrajin Batik Tulis di Kecamatan Pelayangan Kota Jambi Tahun 2018. *Riset Informasi Kesehatan 7(2)*: 147-154.
6. Waongenngarm, P., Rajaratnam, B. S., and Janwantanakul, P. (2016). Internal Oblique and Transversus Abdominis Muscle Fatigue Induced by Slumped Sitting Posture after 1 Hour of Sitting in Office Workers. *Safety and Health at Work 50*: 49-54.
7. Vujcic, I., Stojilovic, N., Dubljanin, E., Ladjevic, N. Ladjevic, I., and Sipetic-Grujicic, S. (2018). Low Back Pain among Medical Students in Belgrade (Serbia): A Cross-Sectional Study. *Pain Research and Management*: 1-6.
8. Amelot, A., Mathon, B., Haddad, R., Renalut, N. C., Duguet, A., and Steichen O. (2019). Low Back Pain Among Medical Students: A Burden and an Impact to Consider. *Spine 44(19)*: 1390-1395.
9. Allegri, M., Montella, S., Salici, F., Valente, A., Marchesini, M., Compagnone, C., Baciarello, M., Manferdini, M. E., and Fanelli, G. (2016). Mechanisms of Low Back Pain: a Guide for Diagnosis and Therapy. *F1000 Research 5*: 1-10.
10. Vlaeyen, J. W. S., Maher, C. G., Wiech, K. Van Zundert, J., Meloto, C. N., Diatchenko, L. Battié, M. C. Goossens, M., Koes, B., and Linton, S. J. (2018). Low Back Pain. *Nature Reviews Disease Primers 4*: 1-18
11. Novianah, N., Triyono, A., and Sumadi. (2014). Hubungan Posisi Kerja Duduk dengan Keluhan Nyeri Punggung Bawah pada Tukang Becak di Wilayah Kelurahan Larangan Indah Ciledug-Tangerang. *Jurnal Inohim 2(1)*: 59-66.
12. Wahyuni, L. G. A. S. N., Winaya, I. M. N., and Primayanti, I. D. A. I. D. (2016). Sikap Duduk Ergonomis Mengurangi Nyeri Punggung Bawah Non Spesifik pada Mahasiswa Program Studi Fisioterapi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. *Majalah Ilmiah Fisioterapi Indonesia 2(1)*: 15-18.
13. Setyowati, D, L. and Fathimahhayati, L. D. (2021). Sikap Kerja Ergonomis untuk Mengurangi Keluhan Muskuloskeletal pada Pengrajin Manik-Manik. Solok: Insan Cendekia Mandiri.
14. Sonhaji, Hastuti, W., and Safitri, I. M. (2019). Hubungan Pengetahuan Mandi Santri Putri terhadap Kejadian *Scabies* di Pondok Pesantren Jlamprang Kabupaten Batang. *SMART Keperawatan 6(2)*: 82-85.
15. Putra, I. M., and Manalu, N. V. (2020). Tingkat Pengetahuan dengan Perilaku Warga dalam Menjalankan Protokol Kesehatan



- di Masa *New Normal* Pandemi Corona. *COPING* 8(4): 366-373.
16. Mujiburrahman, Riyadi, M. E., and Ningsih, M. U. (2020). Pengetahuan Berhubungan dengan Peningkatan Perilaku Pencegahan COVID-19 di Masyarakat. *Jurnal Keperawatan Terpadu* 2(2): 130-140.
  17. Hadi, P. and Hasmar, W. 2021. Ergonomi Duduk yang Benar untuk Mencegah Terjadinya *Low Back Pain* (LBP) di Kelurahan Mayang Mangurai Kota Jambi. *JAK* 3(1): 287-294.
  18. Hartvigsen, J., Hancock, M. J., Louw, Q., Ferreira, M. L., Genevay, S., Hoy, D., Karppinen, J., Pransky, G., Sieper, J., Smeets, R. J., and Underwood, M. (2018). What Low Back Pain Is and Why We Need To Pay Attention. *The Lancet* 391(10137): 2356-2367.
  19. Bilondatu, F. (2018). Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian *Low Back Pain* pada Operator PT. Terminal Petikemas Makassar. Skripsi Fakultas Keselamatan dan Kesehatan Kerja, Universitas Hasanuddin, Makassar.
  20. Pratami, A. R. (2019). Hubungan Sikap Duduk terhadap Kejadian *Low Back Pain* pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas YARSI Angkatan 2016 dan 2017 serta Tinjauannya dari Sisi Islam. Skripsi Fakultas Kedokteran, Universitas YARSI, Jakarta.
  21. Alfarisi, R., Tanjung, Y. S., and Permana, R. I. (2015). Hubungan Pengetahuan Sikap Tubuh dengan Keluhan Nyeri Punggung Bawah pada Pengemudi Travel di Bandar Lampung-Bakauheni Bulan Maret-April Tahun 2015. *Jurnal Malahayati* 2(1): 1-18.
  22. Syarifullah, A., Fahrurazi, and Hayati, R. (2020). Hubungan Pengetahuan, Beban Kerja, dan Durasi Kerja dengan Kejadian *Low Back Pain* (LBP) pada Buruh Angkat Angkut di Gudang Bulog Landasan Ulin. Retrieved from <http://eprints.uniska-bjm.ac.id/2487/1/ARTIKEL%20BARU%20AKHMAD%202020.pdf>
  23. Lee, CP., Fu, TS., and Liu, CY. (2017). Psychometric Evaluation of The Oswestry Disability Index in Patients with Chronic Low Back Pain: Factor and Mokken Analyses. *Health and Quality of Life Outcomes* 15: 1-7.
  24. Sambo, N. S. (2021). Hubungan Posisi Belajar dan Lama Duduk dengan Disabilitas Akibat Nyeri Punggung Bawah pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran USU Tahun 2020. Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan.
  25. Hasyim, R. L., and Triastuti, N. J. (2020). Hubungan Usia, Masa Kerja, Merokok, dan IMT dengan Kejadian *Low Back Pain* (LBP) pada Penjahit Konveksi. Diakses pada Selasa, 11 Januari 2022 melalui <https://publikasiilmiah.ums.ac.id/bitstream/handle/11617/12026/Thalamus%2042.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
  26. Putra, A., Alfarisi, R., and Pratiwi, D. A. (2015). Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Angka Kejadian *Low Back Pain* pada Pekerja Olahan Makanan di Lingkungan 1 Kelurahan Kedaton Bandar Lampung Bulan Februari-Maret Tahun 2015. *Jurnal Malahayati* 2(1): 1-15.
  27. Nelwan, C. W. Joseph, W. B. S., and Kawatu, P. A. T. (2014). Hubungan antara Umur dan Posisi Duduk dengan Keluhan Nyeri Punggung pada Pengemudi Angkutan Kota di Kota Bitung. Diakses pada Selasa, 11 Januari 2022 <https://fkm.unsrat.ac.id/wp->

28. content/uploads/2014/10/Jurnal-Christy-W.-Nelwan.pdf
29. Noviyanti, Azwar, Y., Santi, E., and Larasati, D. T. 2021. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Keluhan Nyeri Punggung Bawah pada Pekerja *Welding*. *HEALTH CARE: JURNAL KESEHATAN 10(1)*: 168-180

## PENGARUH PANDEMI COVID-19 DAN PEMBATASAN SOSIAL TERHADAP PASIEN $\beta$ -TALASEMIA *TRANSFUSION- DEPENDENT* DAN PELAYANAN TRANSFUSI DARAH: SEBUAH TELAAH SISTEMATIS

Muhammad Ilham Dhiya Rakasiwi

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia,  
Depok

### ABSTRAK

#### Korespondensi:

Muhammad Ilham Dhiya  
Rakasiwi

#### Email Korespondensi:

m.ilhamdhiya@gmail.com

#### Riwayat Artikel

Diterima: 20 – 03 – 2022

Selesai revisi: 19 – 05 –  
2022

#### DOI :

10.53366/jimki.v10i1.512

**Latar Belakang:**  $\beta$ -thalassemia merupakan kondisi hemoglobinopati yang bergantung pada pelayanan transfusi darah rutin. Selama pandemi COVID-19 dan pembatasan sosial, akses untuk mendapatkan fasilitas perawatan kesehatan dan ketakutan terhadap infeksi menghalangi pasien untuk mendapatkan transfusi rutin. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pandemi terhadap pelayanan transfusi darah bagi pasien thalassemia.

**Metode:** Penelitian tentang pengaruh pandemi pada layanan transfusi darah untuk pasien ketergantungan transfusi  $\beta$ -thalassemia dilakukan melalui database jurnal *Pubmed* dan *Proquest*. Artikel pendukung dicari menggunakan kata kunci tertentu dengan kriteria inklusi: teks lengkap ditulis dalam bahasa Inggris, artikel diterbitkan dalam 10 tahun terakhir (bisa lebih tua jika pengetahuan mendasar), artikel EBM level 1-3 dan mampu mendukung penelitian ini.

**Hasil:** Pasien hemoglobinopati yang terinfeksi COVID-19 memiliki hasil klinis yang lebih buruk daripada populasi umum. Pandemi menyebabkan penurunan jumlah kantong darah dan kebutuhan akan darah. Pembatasan sosial menyebabkan jumlah darah yang digunakan pada pasien thalassemia menurun secara signifikan ( $P = 0,002$ ) dan peningkatan jumlah pasien yang tidak datang untuk transfusi sesuai jadwal ( $P = 0,002$ ).

**Kesimpulan:** Pandemi COVID-19 dan hambatan sosial mengurangi jumlah darah yang disumbangkan dan jumlah darah yang digunakan pada pasien  $\beta$ -thalassemia yang bergantung pada transfusi.

**Kata Kunci:**  $\beta$ -thalassemia, COVID-19, layanan kesehatan, transfusi darah

# THE EFFECT OF THE COVID-19 PANDEMIC AND SOCIAL RESTRICTIONS ON-THALASEMIA TRANSFUSION-DEPENDENT PATIENTS AND BLOOD TRANSFUSION SERVICES: A SYSTEMATIC STUDY

## ABSTRACT

**Background:**  $\beta$ -thalassemia is a hemoglobinopathies condition that depends on routine blood transfusion services. During COVID-19 pandemic and social restrictions, access to health care facilities and fear of infection prevented patients from obtaining routine transfusions. This literature review aims to determine the effect of the pandemic on blood transfusion services for  $\beta$ -thalassemia patients.

**Method:** A study of the effect of a pandemic on blood transfusion services for  $\beta$ -thalassemia transfusion-dependent patients has been searched through the journal database such as Pubmed and Proquest. Supporting articles were searched using specific keywords with full text written in English, articles were published in the last 10 years (can be older if knowledge the is fundamental), level 1-3 EBM articles, and have the ability to support this study as inclusion criterias.

**Results:** Hemoglobinopathies patients infected with COVID-19 had worse clinical outcome than general population. The pandemic caused a decrease in the number of blood bags and the need for blood. Social restrictions caused the amount of blood used in -thalassemia patients to decrease significantly ( $P = 0.002$ ) and an increase in the number of patients who did not come for transfusions as scheduled ( $P = 0.002$ ).

**Conclusions:** COVID-19 pandemic and social barriers reduced the amount of blood donated and the amount of blood used in transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia patients.

**Keywords:**  $\beta$ -thalassemia, COVID-19, health services, blood transfusion

## 1. PENDAHULUAN

Pandemi COVID-19 menyebabkan banyak perubahan dalam berbagai aspek kehidupan. Sejak munculnya kasus pertama di Wuhan, China pada akhir tahun 2019, virus SARS-CoV-2 telah menyebar secara cepat ke berbagai belahan dunia.<sup>1-3</sup> Pada 12 Maret 2020, WHO menyatakan COVID-19 sebagai pandemi global.<sup>2</sup> Melihat kemampuan transmisi virus SARS-CoV-2 antar manusia,

pemerintah di berbagai negara menerapkan *lockdown* dan pembatasan sosial.<sup>1-3</sup> Hal tersebut diadaptasi dari pengalaman penanganan *severe acute respiratory syndrome (SARS)* dan influenza H1N1 pada tahun-tahun sebelumnya.<sup>2</sup> Tidak terkecuali di Indonesia, pemerintah melalui Peraturan Pemerintah No. 21 tahun 2020 telah menerapkan pembatasan sosial berskala besar.<sup>4</sup> Kebijakan pembatasan sosial tersebut

menyebabkan penurunan mobilitas masyarakat sekaligus menurunkan kunjungan pasien non-COVID-19 ke rumah sakit dan UGD. Masyarakat menjadi ragu untuk mendatangi fasilitas pelayanan kesehatan karena takut akan penularan COVID-19 yang terjadi di rumah sakit.<sup>1,2</sup>

*β-thalassemia* adalah suatu kelainan genetik yang menyebabkan gangguan pada produksi hemoglobin yang menyebabkan hemolisis sel darah merah serta kerusakan pada prekursor sel darah merah pada sumsum tulang belakang.<sup>5</sup> *β-thalassemia* diklasifikasikan menjadi *thalassemia* mayor dan *thalassemia* minor. Pada pasien *thalassemia* mayor, pasien tergantung pada transfusi darah secara berkala seumur hidup untuk menunjang kualitas hidup pasien. Transfusi darah dapat menekan risiko komplikasi berupa anemia, hipoksia kronis, dan splenomegali.<sup>5,6</sup>

Sejak awal pandemi COVID-19, timbul beberapa permasalahan baru terkait transfusi darah. Salah satu permasalahan utama adalah penurunan drastis persediaan darah secara global.<sup>7</sup> Hal ini disebabkan oleh jumlah pendonor dan staf donor darah yang berkurang. Turunnya jumlah pendonor darah diakibatkan oleh rasa takut akan terpapar virus selama menjalani prosedur pengambilan darah, peraturan untuk menghindari kegiatan berkumpul ramai-ramai, dan beberapa pendonor terinfeksi COVID-19 sehingga tidak dapat mendonorkan darahnya. Beberapa staf donor darah juga

menghindari pekerjaan di laboratorium selama masa karantina dan merasa takut akan terpapar virus selama prosedur donor darah.<sup>7,8</sup> Permasalahan lainnya adalah keamanan dari produk donor darah. Walaupun saat ini belum terdapat bukti transmisi SARS-CoV-2 melalui transfusi darah, beberapa sampel darah dari pasien COVID-19 terdeteksi memiliki RNA SARS-CoV-2. Sehingga, beberapa penyedia layanan donor darah saat ini menerapkan prosedur khusus berupa isolasi produk selama 14 hari setelah dikoleksi.<sup>9</sup>

Munculnya masalah dalam pelayanan transfusi darah akan berdampak pada kebutuhan transfusi pasien *β-thalassemia transfusion dependent*. Tinjauan literatur ini bertujuan untuk mengidentifikasi masalah yang timbul akibat pandemi COVID-19 terhadap pelayanan transfusi darah pasien *β-thalassemia* serta solusi yang dapat ditawarkan untuk mengatasi masalah tersebut.

## 2. DASAR TEORI

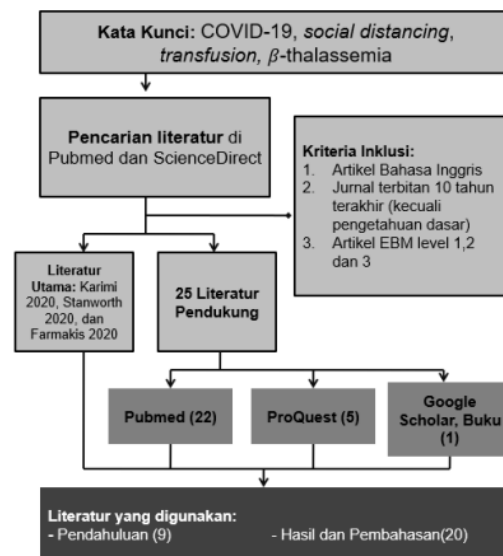
Kelainan pada hemoglobin pada umumnya tidak berkaitan langsung dengan masalah pernapasan seperti COVID-19. Namun, komplikasi organ seperti gangguan pada jantung, paru-paru, dan sistem imun pada pasien hemoglobinopati dapat meningkatkan tingkat keparahan dan mortalitas infeksi COVID-19.<sup>10</sup> Pada pasien hemoglobinopati, terjadi depleksi dari sintesis rantai globin hemoglobin A. Hal ini mengakibatkan hemolisis kronik yang dapat berujung pada

anemia. Anemia yang menjadi semakin parah dan tidak ditangani dapat menyebabkan disfungsi jantung. Anemia dapat ditangani dengan transfusi darah secara rutin, tetapi kadar besi yang tinggi tanpa terkontrol akibat transfusi dapat mengganggu kerja sistem imun dan jantung.<sup>11</sup> Komplikasi lainnya pada pasien hemoglobinopati adalah splenomegali yang menyebabkan disfungsi sistem imun, terutama terhadap fungsi sel T.<sup>12</sup> Komplikasi pada organ dan sistem tersebut akan memperparah kondisi pasien hemoglobinopati pada kasus infeksi COVID-19.<sup>10</sup>

Sebuah studi menunjukkan bahwa tingkat mortalitas pasien hemoglobinopati dengan COVID-19 (6,42%) lebih tinggi jika dibandingkan dengan tingkat mortalitas COVID-19 pada populasi umum (4,30%).<sup>13</sup> Pasien hemoglobinopati dengan COVID-19 memiliki risiko *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) yang lebih tinggi sehingga, persentase penggunaan ventilasi mekanik dan perawatan intensif lebih tinggi dibandingkan persentase pada umumnya.<sup>13,14</sup> Selain risiko keparahan, studi menunjukkan bahwa pasien hemoglobinopati lebih rentan terinfeksi COVID-19 akibat transfusi darah rutin yang menyebabkan kelebihan zat besisehingga diperlukan pengawasan rutin terhadap kadar zat besi, serta pembatasan kontak sosial untuk menurunkan risiko transmisi COVID-19.<sup>[15]</sup>

### 3. METODE

Telaah literatur dengan topik pengaruh pandemi COVID-19 terhadap pelayanan transfusi darah pasien  $\beta$ -thalassemia transfusion dependent dibuat dengan telaah literatur secara rinci dan sistematis. Artikel utama dan pendukung merupakan hasil pencarian dari *database* jurnal internasional seperti *Pubmed* dan *Sciencedirect* serta mesin pencari *Google Scholar* dengan kata kunci COVID-19, *social distancing*, *transfusion*, dan  $\beta$ -thalassemia. Kriteria inklusi untuk pencarian literatur artikel utama adalah artikel yang dapat diakses penuh, berbahasa Inggris, artikel EBM level 3 atau lebih dan artikel yang dipublikasikan kurang dari 5 tahun terakhir.



**Gambar 1.** Alur Pencarian Literatur

#### 4. PEMBAHASAN

##### 4.1 Keparahan Infeksi COVID terhadap pasien $\beta$ *thalassemia*

Keparahan infeksi dan mortalitas COVID-19 berkaitan dengan faktor predisposisi pasien.<sup>16</sup> Faktor predisposisi dengan tingkat pengaruh tertinggi antara lain usia pasien, penyakit komorbid (penyakit jantung, diabetes, kelainan sistem imun), dan obesitas. Pasien  $\beta$ -*thalassemia* pada umumnya memiliki komplikasi berupa kerusakan beberapa organ, sehingga berisiko mengalami tingkat keparahan yang tinggi apabila terinfeksi COVID-19. Komplikasi pada pasien  $\beta$ -*thalassemia* bergantung pada jenis *thalassemia* yang dialami, yakni *transfusion-dependent*  $\beta$ -*thalassemia* (TDT) atau *thalassemia* mayor, *non transfusion-dependent*  $\beta$ -*thalassemia* (NTDT) atau *talasemia intermedia*, dan *talasemia minor*.<sup>16,17</sup> Individu dengan TDT umumnya mengalami anemia parah sehingga membutuhkan transfusi darah secara rutin. Transfusi darah rutin tanpa terapi kelasi terkontrol dapat menyebabkan kelebihan zat besi, sehingga terjadi komplikasi berupa penurunan fungsi organ seperti jantung, hati, dan kelenjar endokrin. Disfungsi jantung merupakan komplikasi yang paling sering ditemukan pada pasien TDT, serta salah satu penyakit

komorbid utama COVID-19. Peningkatan aktivitas mediator proinflamasi akibat infeksi COVID-19 dapat memperparah penyakit jantung pada pasien TDT. Sebuah studi menunjukkan bahwa di antara pasien COVID-19 yang meninggal dunia, 77% diantaranya memiliki cedera jantung akut dan 49% diantaranya gagal jantung.<sup>17,18</sup> Pasien NTDT memiliki gejala klinis yang lebih ringan, sehingga tidak membutuhkan transfusi darah secara rutin. Namun, pasien NTDT memiliki beberapa komplikasi organ sehingga apabila terinfeksi COVID-19, tingkat keparahan penyakit dan angka mortalitas menjadi lebih tinggi. Salah satu komplikasi utama pada pasien NTDT adalah hipertensi pulmonal yang rentan berkembang menjadi gagal jantung apabila terinfeksi COVID-19.<sup>16</sup>

Komplikasi lainnya pada pasien  $\beta$ -*thalassemia* adalah penurunan fungsi kelenjar endokrin seperti diabetes. Pada penderita diabetes, terjadi peningkatan ekspresi reseptor ACE2 yang merupakan pintu masuk dari virus SARS-CoV-2 ke dalam sel paru-paru. Peningkatan ekspresi reseptor ini dapat menyebabkan peningkatan tingkat keparahan dan kerentanan pasien  $\beta$ -*thalassemia* terhadap COVID-19.<sup>16</sup> Splenektomi merupakan salah satu pilihan terapi pada pasien  $\beta$ -*thalassemia* yang dapat meningkatkan risiko sepsis

setelah terinfeksi COVID-19.<sup>18</sup> Sebuah studi di Iran oleh Karimi et al. menunjukkan mortalitas pasien  $\beta$ -thalasemia yang terinfeksi COVID-19 lebih tinggi (18,6%) dibandingkan mortalitas pada keseluruhan populasi di Iran (4,71%). Sebagian besar pasien  $\beta$ -thalasemia pada studi ini memiliki setidaknya satu penyakit komorbid akibat komplikasi dari  $\beta$ -thalasemia.<sup>16</sup> Studi lain di Italia menunjukkan hubungan yang tidak signifikan antara tingkat keparahan infeksi COVID-19 dan  $\beta$ -thalasemia.<sup>19</sup>

#### 4.2 Masalah pelayanan donor dan transfusi darah selama pandemi

Permasalahan utama yang dihadapi oleh layanan donor dan transfusi darah selama pandemi adalah permintaan darah yang tidak menentu, penurunan jumlah donor, penurunan jumlah sumber daya manusia akibat sakit atau terpapar COVID-19.<sup>20,21</sup> Permintaan darah yang tidak menentu disebabkan oleh adanya kasus COVID-19 yang membutuhkan transfusi darah seperti anemia berat atau trombositopenia. Pada penelitian yang dilakukan di Italia, data menunjukkan bahwa hanya 39% pasien yang memerlukan transfusi darah.<sup>20</sup> Studi yang dilakukan oleh Bingwen *et al.* menunjukkan bahwa hanya 0,63% pasien COVID-19

non-ICU membutuhkan transfusi darah. Hal ini berbanding terbalik dengan pasien COVID-19 ICU yang 36,8% dari total pasien COVID-19 ICU membutuhkan transfusi darah.<sup>22</sup> Penurunan jumlah suplai darah terjadi akibat penurunan jumlah pendonor.<sup>20,21</sup> Di negara bagian Washington, jumlah pendonor darah telah turun sebanyak 10–30%. Penurunan juga terjadi di Kanada dengan jumlah penurunan sebesar 30%.<sup>20</sup> Penelitian yang dilakukan di benua Afrika menunjukkan terjadinya penurunan pendonor darah yang bervariasi pada 32 negara, darirentang 0,07% hingga 44,2%.<sup>23</sup> Penelitian yang dilakukan di Malaysia, jumlah pendonor darah turun sebesar 40–67%.<sup>21</sup> Penurunan jumlah pendonor disebabkan oleh akses yang sulit untuk dicapai selama pandemi COVID-19. Pendonor mengalami kesulitan dalam mengakses layanan donor darah disebabkan oleh berbagai pembatasan yang diberlakukan. Walaupun di beberapa negara pembatasan tidak berlaku untuk kegiatan donor darah, akan tetapi pendonor merasa enggan untuk mendonorkan darah dikarenakan ketakutan akan paparan SARS-CoV-2 selama proses transfusi.<sup>21</sup> Selain faktor dari pendonor, faktor berupa penurunan jumlah tenaga kesehatan pada pelayanan transfusi darah juga menjadi salah satu faktor penyebab penurunan suplai



darah. Tenaga kesehatan pada pelayanan transfusi tidak luput dari paparan COVID-19. Sebuah meta analisis memperkirakan prevalensi tenaga kesehatan yang terinfeksi COVID-19 sebesar 7–11%.<sup>20,21</sup> Cina, Iran, dan Italia menjalankan program donor darah keliling dan kampanye di media sosial maupun media tradisional tentang pentingnya ketersediaan suplai darah. Pembuatan sistem berbasis daring *real-time* untuk memantau ketersediaan suplai darah di berbagai layanan donor dan transfusi darah. Sistem ini diharapkan dalam meningkatkan efisiensi waktu ketika terjadinya kekosongan suplai darah di salah satu pusat layanan donor dan transfusi darah.<sup>21</sup>

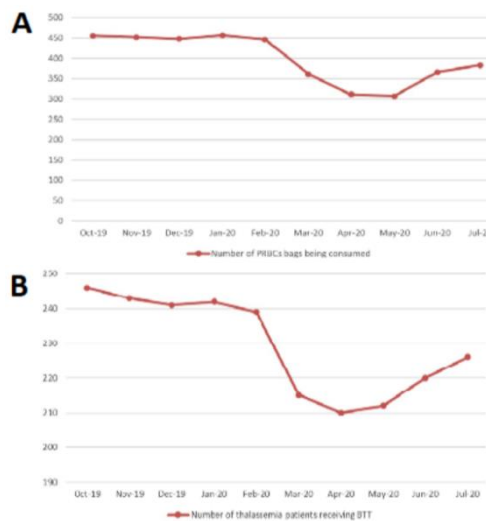
#### 4.3 Dampak Pembatasan Sosial terhadap pasien $\beta$ -thalassemia transfusion-dependent

Penerapan pembatasan sosial dan pandemi COVID-19 berdampak pada pelayanan transfusi darah yang memerlukan kehadiran pasien ke rumah sakit. Kondisi pandemi menjadi tantangan bagi pasien  $\beta$ -thalassemia transfusion-dependent (TDT) karena pasien perlu rutin mendapatkan transfusi. Laporan kasus oleh Bouhou dkk tahun 2021 menggambarkan tantangan pelayanan transfusi pada pasien anak 14 tahun dengan  $\beta$ -thalassemia TDT. Lokasi rumah

pasien dan tempat transfusi yang jauh serta adanya larangan bepergian oleh pemerintah setempat dapat mencegah pasien untuk mendapatkan tata laksana yang adekuat.<sup>24</sup> Laporan kasus oleh Hailan dkk tahun 2021 menunjukkan dampak infeksi COVID-19 terhadap luaran kehamilan. Diketahui bahwa komplikasi paling umum dari infeksi COVID-19 pada ibu hamil adalah ketuban pecah dini, persalinan prematur dan demam *post-partum*. Hailan dkk menyebutkan bahwa pada pasien ibu hamil dengan  $\beta$  thalassaemia TDT dan terinfeksi COVID-19, meskipun mendapatkan penanganan multidisiplin, terjadi *intra-uterine fetal death* akibat korioamnionitis akut. Kondisi tersebut dapat menjadi komplikasi dari COVID-19 (trombosis),  $\beta$ -thalassaemia dan kelebihan besi.<sup>25,26</sup>

Penelitian Ali dkk tahun 2020 membandingkan pelayanan transfusi darah pasien  $\beta$  thalassaemia TDT sebelum dan selama pandemi. Penelitian yang dilakukan di Pakistan tersebut menunjukkan terdapat penurunan jumlah kantong darah PRC yang diberikan selama pandemi ( $P = 0.002$ ), peningkatan jumlah pasien yang tidak datang mendapatkan transfusi sesuai jadwal ( $P = 0.002$ ), serta penurunan kemampuan tenaga kesehatan untuk memberikan pelayanan. Penurunan

jumlah kantong PRC yang ditransfusikan dapat terjadi karena sistem pelayanan *thalasemia* di Pakistan yang masih di bawah standar, sehingga adanya pandemi semakin memperburuk pelayanan. Alasan peningkatan jumlah pasien yang tidak hadir pada jadwal transfusi dapat dijelaskan dengan penerapan pembatasan sosial skala nasional serta persepsi pasien terkait penularan COVID-19 di rumah sakit. Kesalahpahaman terkait penularan COVID-19 melalui darah dan kekhawatiran akan penularan juga menjadi alasan pasien tidak datang ke rumah sakit.<sup>27</sup> Studi di Iran menunjukkan sekitar 10% pasien talasemia menganggap pandemi berdampak negatif terhadap jadwal transfusi mereka.<sup>28</sup>



**Gambar 2.** Pengaruh pandemi terhadap pelayanan transfusi darah. (A) Jumlah kantong darah yang digunakan sebelum dan selama pandemi, (B) Jumlah

pasien *thalasemia* yang datang untuk transfusi darah sebelum dan selama pandemi.<sup>26</sup>

#### 4.4 Rekomendasi Organisasi Internasional

Hemoglobinopati tidak berkaitan langsung dengan penyakit pernapasan dan talasemia tidak memiliki kerentanan terhadap infeksi saluran napas yang sama dengan pasien anemia *sickle-cell*. Meskipun tidak secara langsung berpengaruh, pasien *thalasemia* memiliki resiko komplikasi organ multipel akibat *overload* besi. *Thalassemia International Federation (TIF)* membagi pasien hemoglobinopati menjadi 3 tingkat: grup A (resiko sedang), grup B (resiko tinggi), dan grup C (resiko sangat tinggi). Kriteria dan panduan masing-masing grup tercantum pada Lampiran 1.<sup>28</sup>

TIF mengembangkan alur pelayanan pasien hemoglobinopati pada dua seting: layanan non-transfusi dan pelayanan transfusi. Hingga saat ini belum ada bukti penularan virus COVID-19 melalui produk darah, sehingga proses pelayanan transfusi dapat dilakukan secara normal dengan mengikuti protokol kesehatan yang sudah ditentukan (lampiran 2).<sup>28</sup>

Pada pelayanan transfusi, seleksi donor secara ketat menjadi langkah pencegahan munculnya kasus simptomatik dari proses transfusi. Calon pendonor yang

terkonfirmasi positif COVID-19 perlu menunda jadwal donor darah minimal 28 hari setelah dinyatakan negatif. Selain pengembangan alur baru, modifikasi gaya hidup pasien *thalasemia* dianjurkan sebagai tindakan pencegahan dari infeksi.<sup>28</sup>

## 5. KESIMPULAN

Pandemi COVID-19 dan pembatasan sosial menjadi tantangan tersendiri bagi pelayanan transfusi darah terutama untuk pasien yang bergantung pada transfusi rutin. Pembatasan sosial mencegah pendonor darah untuk datang serta pasien talasemia untuk bisa mendapatkan transfusi. Pada kasus *β-thalassemia transfusion-dependent*, terdapat penurunan jumlah pasien yang mendapatkan transfusi selama pandemi. Diperlukan pendekatan multidisiplin baik dari fasilitas pelayanan kesehatan, pasien serta pihak pemerintah agar pelayanan transfusi darah tidak mengganggu kebutuhan pasien yang bergantung pada transfusi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Rennert-May E, Leal J, Thanh NX, Lang E, Dowling S, Manns B, et al. The impact of COVID-19 on hospital admissions and emergency department visits: A population-based study. *PLoS One* . 2021;16(6 June):1–11.
- Kuitunen I, Ponkilainen VT, Launonen AP, Reito A, Hevonkorpi TP, Paloneva J, et al. The effect of national lockdown due to COVID-19 on emergency department visits. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2020;28(1):1–8.
- Boserup B, McKenney M, Elkbuli A. The impact of the COVID-19 pandemic on emergency department visits and patient safety in the United States. *Am J Emerg Med*. 2020;38(January):1732–6.
- Presiden Republik Indonesia. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 21 Tahun 2020 Tentang Pembatasan Sosial Berskala Besar Dalam Rangka Percepatan Penanganan Corona Virus Disease 19 (COVID-19). Kementerian Sekr Negara Republik Indones [Internet]. 2020; Available from: <https://peraturan.bpk.go.id/Home/Details/135059/pp-no-21-tahun-2020>
- Shah FT, Sayani F, Trompeter S, Drasar E, Piga A. Challenges of blood transfusions in  $\beta$ -thalassemia. *Blood Rev*. 2019;37:100588.
- Larasati SA, Riza M. Pengaruh Transfusi Sel Darah Merah Terhadap Perubahan Kadar Kalium pada Pasien Thalassemia Mayor. *Sari Pediatr*. 2020;21(4):241.
- Ngo A, Masel D, Sbb A, Cahill C. Blood banking and transfusion medicine challenges during the COVID-19 pandemic. *Clin Lab Med*. 2020;40(4):587–601.
- Stanworth SJ, New H V, Apelseth TO, Brunskill S, Cardigan R, Doree C, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on supply and use of blood for transfusion. *Lancet Haematol*. 2020;7(10):756–64.
- Cai X, Ren M, Chen F, Li L, Lei H, Wang X. Blood transfusion during

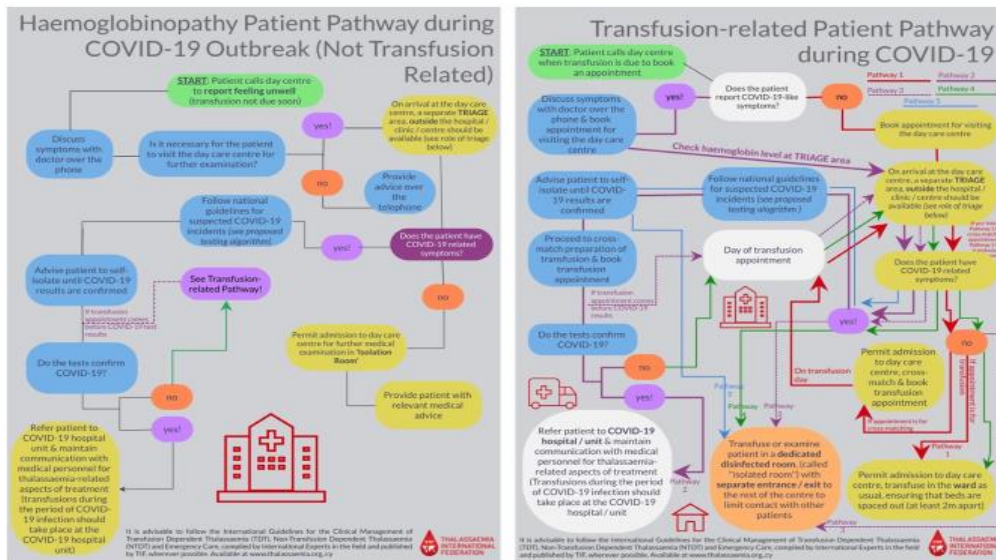
- the COVID-19 outbreak. *Blood Transfus.* 2020;18(2):79–85.
10. Vives Corrons JL, De Sanctis V. Rare anaemias, sickle-cell disease and covid-19. *Acta Biomed.* 2020;91(2):216–7.
  11. Farmakis D, Triposkiadis F, Lekakis J, Parissis J. Heart failure in haemoglobinopathies: pathophysiology, clinical phenotypes, and management. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(4):479–89.
  12. Haley K. Congenital Hemolytic Anemia. *Med Clin North Am* [Internet]. 2017;101(2):361–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.008>
  13. Vilela T de S, Braga JAP, Loggeto SR. Hemoglobinopathy and pediatrics in the time of COVID-19. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021;43(1):87–100.
  14. Malard F, Genthon A, Brissot E, van de Wyngaert Z, Marjanovic Z, Ikhlef S, et al. COVID-19 outcomes in patients with hematologic disease. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(11): 2180–4.
  15. Chowdhury SF, Anwar S. Management of Hemoglobin Disorders During the COVID-19 Pandemic. *Front Med.* 2020;7(June):1–6.
  16. Karimi M, Haghpanah S, Zarei T, Azarkeivan A, Shirkavand A, Matin S, et al. Prevalence and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in transfusion dependent and nontransfusion dependent  $\beta$ -thalassemia patients and effects of associated comorbidities: An Iranian nationwide study. *Acta Biomed.* 2020;91(3):1–7.
  17. Karimi M, De Sanctis V. Implications of SARS-COV 2 infection in thalassemias: Do patients fall into the ‘high clinical risk’ category? *Acta Biomed.* 2020;91(2):50–6.
  18. Noun P, Ibrahim A, Hodroj MH, Bou-Fakhredin R, Taher AT. COVID-19 in benign hematology: emerging challenges and special considerations for healthcare professionals. *Expert Rev Hematol.* 2020;13(10):1081–92.
  19. Motta I, Migone De Amicis M, Pinto VM, Balocco M, Longo F, Bonetti F, et al. SARS-CoV-2 infection in beta thalassemia: Preliminary data from the Italian experience. *Am J Hematol.* 2020;95(8):E198–9.
  20. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on supply and use of blood for transfusion. *Lancet Haematol.* 2020;7(January):19–21.
  21. Noordin SS, Yusoff NM, Karim FA, Chong SE. Blood transfusion services amidst the COVID-19 pandemic. *J Glob Health.* 2021;11:1–6.
  22. Al Mahmasani L, Hodroj MH, Finianos A, Taher A. COVID-19 pandemic and transfusion medicine: the worldwide challenge and its implications. *Ann Hematol.* 2021;100(5):1115–22.
  23. Loua A, Kasilo OMJ, Nikiema JB, Sougou AS, Kniazkov S, Annan EA. Impact of the COVID-19 pandemic on blood supply and

- demand in the WHO African Region. *Vox Sang.* 2021;116(7):774–84.
24. Bouhou S, Benajiba M, Masrar A. The impact of the covid-19 pandemic on the continuity of transfusion care for thalassemic patients: A case report. *Pan Afr Med J.* 2021;38(33):1–8.
  25. Trocado V, Silvestre-Machado J, Azevedo L, Miranda A, Nogueira-Silva C. Pregnancy and COVID-19: a systematic review of maternal, obstetric and neonatal outcomes. *J Matern Neonatal Med.* 2020;0(0):1–13.
  26. Hailan YMA, Sayed G, Yassin MA. COVID-19 in a pregnant patient with beta-thalassemia major: A case report. *Clin Case Reports.* 2021;9(7):1–5.
  27. Dehshal MH, Hosoya S, Bahremani FH, Namini MT, Eleftheriou A. COVID-19 and Thalassaemia in Iran. *Thalass Reports.* 2020;10(1):9157.
  28. Arshad Ali S, Azim D, Hassan HM, Iqbal A, Ahmed N, Kumar S, et al. The impact of COVID-19 on transfusion-dependent thalassemia patients of Karachi, Pakistan: A single-center experience. *Transfus Clin Biol.* 2021;28(1):60–7.

## Lampiran 1 - Kriteria dan panduan grup hemoglobinopati

Level Risiko	Kriteria	Panduan
Risiko sedang	<p>Pasien talasemia dengan semua hal berikut:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusi optimal dengan Hb pra-transfusi 9,5-10,0 g/dL (selama <math>\geq</math> 3-4 tahun sebelumnya)</li> <li>• Kelasi besi optimal dengan T2 jantung <math>&gt;</math> 20 ms, LIC <math>&lt;</math> 7 mg/g DW atau serum ferritin <math>&lt;</math> 2000 mg/L (selama <math>\geq</math> 3-4 tahun sebelumnya)</li> <li>• Tidak ada komorbiditas yang mendasari</li> <li>• Tidak pernah melakukan splenektomi</li> </ul>	<p>Asumsikan bekerja/sekolah/pendidikan tanpa tindakan tambahan selain pedoman nasional untuk populasi umum (menjaga jarak, mencuci tangan, memakai masker)</p>
Risiko tinggi	<p>Pasien talasemia dengan 2 atau lebih indikator berikut:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusi suboptimal dengan Hb pra-transfusi 8,0 - 9,0 g/dL (pada masa sekarang dan pada <math>\geq</math> 2-3 tahun sebelumnya)</li> <li>• Beban besi sedang dengan MRI T2 jantung 10-20 ms, LIC 7-10 mg/g DW atau serum ferritin 2000-4000 mg.L (pada masa sekarang dan pada <math>\geq</math> 2-3 tahun sebelumnya)</li> <li>• Terdapat satu komorbiditas penyerta, antara lain: diabetes, jantung, endokrin, liver, atau penyakit respiratorik</li> <li>• Pernah melakukan splenektomi</li> </ul>	<p>Menganggap pekerja/sekolah/pendidikan menjaga pedoman nasional untuk populasi umum (menjaga jarak, mencuci tangan, memakai masker) Kecuali pekerjaan yang melibatkan merawat pasien atau kelompok rentan lainnya (misalnya tenaga kesehatan profesional) atau pekerjaan yang sering melakukan kontak dengan orang lain (misalnya: resepsionis, asisten toko)</p>
Risiko sangat tinggi	<p>Pasien dengan penyakit sel bulan sabit Pasien thalasemia dengan 2 atau lebih indikator berikut:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Usia <math>&gt;</math> 50 tahun</li> <li>• Transfusi suboptimal dengan Hb pra-transfusi <math>&lt;</math> 7 g/dL (pada masa sekarang dan pada <math>\geq</math> 2-3 tahun sebelumnya).</li> <li>• Beban besi parah dengan MRI T2 jantung <math>&lt;</math>10 ms, LIC <math>&gt;</math>10 mg/g DW atau serum ferritin <math>&gt;</math>4000 mg.L (pada masa sekarang dan pada <math>\geq</math> 2-3 tahun sebelumnya)</li> <li>• Terdapat satu komorbiditas penyerta, antara lain: diabetes, jantung, endokrin, liver, atau penyakit respiratorik</li> <li>• Pernah melakukan splenektomi dengan satu atau lebih komorbiditas</li> </ul>	<p>Menahan diri dari segala jenis pekerjaan/sekolah/kegiatan pendidikan dan tetap di rumah, menghindari pertemuan atau kontak dengan potensi COVID-19 (gejala egrrelative) sampai pandemi dinyatakan berakhir di tingkat negara. Tetap berpegang pada pedoman nasional untuk menjaga jarak, mencuci tangan dan memakai masker setidaknya 6 bulan setelah pandemi dinyatakan berakhir di tingkat negara.</p>

**Lampiran 2 - Alur Pelayanan Pasien Hemoglobinopati di seting pelayanan non-transfusi dan pelayanan transfusi menurut *Thalassemia International Federation*<sup>28</sup>**



# INFEKSI KUSTA PASCA INFEKSI COVID-19 : ANCAMAN PENYAKIT TROPIS TERBAIKAN PASCA PANDEMI BAGI INDONESIA

Arya Marganda Simanjuntak,<sup>1</sup> Patricia Dean Ully Marbun,<sup>2</sup> Yuni Eka  
Anggraini<sup>3</sup>

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Pekanbaru

## ABSTRAK

### Koresponden si:

Arya  
Marganda  
Simanjuntak

### Email

### Koresponden si:

arya.marganda@gmail.com

### Riwayat Artikel

Diterima: 25 –  
04 – 2022

Selesai revisi:  
19 – 05 – 2022

### DOI :

10.53366/jimki  
i.v10i1.513

**Pendahuluan:** Kusta masih merupakan permasalahan di Indonesia dan menjadi nomor tiga terbesar di dunia dengan jumlah kasus berkisar 8%. Kusta memiliki berbagai tantangan di Indonesia seperti stigma negatif, keengganan masyarakat untuk berobat, kepatuhan minum obat dan pandemi. Pandemi COVID-19 seakan menutupi kasus kusta di Indonesia. Studi populasi di Brazil menunjukkan dampak pandemi COVID-19 terjadi peningkatan diagnosis lepra multibasiler. Studi korelasi antara kusta dan COVID-19 sangat minim di dunia dan tidak ditemukan laporan kasus lepra dan COVID-19 di Indonesia. Peneliti berusaha untuk mengkaji lebih lanjut mengenai infeksi kusta dan COVID-19 serta mekanisme yang mungkin terjadi, serta menelaah kondisi Indonesia yang kemungkinan akan terjadi

**Metode:** Penelitian dengan desain kajian literatur bersumber dari *PubMed*, *Science Direct* dan *Google Scholar* sesuai kriteria inklusi dan dievaluasi serta dikaji mendalam.

**Pembahasan:** Pada pasien pasca infeksi COVID-19 terjadi limfopenia. Hal ini mendukung pertumbuhan kusta didalam tubuh pasien apabila pasien berkontak dengan pasien kusta lain. Peningkatan jumlah kasus kusta akan progresif dikarenakan imunitas yang menurun pada pasien COVID-19 yang menetap dalam jangka waktu tertentu. Semakin berat derajat keparahan COVID-19 maka semakin besar kerentanan pasien terinfeksi kusta. Hal ini memungkinkan terjadinya lonjakan kasus kusta secara mendadak pasca pandemi. Strategi yang dapat dilakukan pemerintah seperti edukasi memberantas stigma hingga pemeriksaan serologis IgM PGL-1 diperlukan untuk menemukan kasus kusta sedini mungkin terutama pada pasien kusta stadium subklinis. Penemuan kasus kusta sedini mungkin diperlukan agar dapat diobati sebelum terjadinya kecacatan pada pasien

**Simpulan:** Pasca infeksi COVID-19 membuka peluang progresivitas kusta apabila pasien tersebut telah terinfeksi atau baru saja terinfeksi *M.leprae* dikarenakan penurunan imunitas.

**Kata Kunci:** COVID-19, IgM PGL-1, Kusta, Limfopenia, Penyakit Tropis Terabaikan.



## LEPROSY INFECTION POST COVID-19 INFECTION: THREAT OF NEIGHBED POST PANDEMIC TROPIC DISEASES FOR INDONESIA

### ABSTRACT

**Background:** Leprosy is still a global health problem. Indonesia as the third country with the largest number of cases accounted for 8% of the world. Leprosy has various challenges in Indonesia, such as negative stigma, public reluctance to seek medical treatment and comply with medication and the pandemic. Pandemic COVID-19 seems to cover up leprosy cases in Indonesia. A Population-based study in Brazil showed that the impact of pandemic as increasing the diagnosis of multibacillary leprosy. Correlation studies COVID-19 and Leprosy is still unknown. No article found related to leprosy and COVID-19 in Indonesia. Researchers are trying to explore more about leprosy infection and COVID-19 mechanisms that may occur and also probable condition that would happen in Indonesia.

**Methods:** This literature review sourced from Pubmed, Science Direct and Google Scholar according to the inclusion criteria and evaluated and studied.

**Discussion:** Patient would had Lymphopenia after COVID-19. This supports the progression of leprosy while the patient makes contact with other leprosy patients. It will be progressive due to decreased immunity in COVID-19 patients that would persist for a certain period of time. Increasing severity of COVID-19, the greater the susceptibility of the patient to be infected with leprosy. This allows for a sudden spike in leprosy cases after the pandemic. Solution that can be carried out by the government, such as education to eradicate stigma, to serological examination of IgM PGL-1 are needed to find leprosy case as early as possible, especially in patients with subclinical phase. Finding cases of leprosy as early as possible is needed so that it can be treated before the occurrence of disability in the patient.

**Conclusion:** Infection of COVID-19 would make patient more susceptible for leprosy infection to growth progressively hence increasing case of leprosy after the pandemic if the case is not found as early as possible especially in subclinical phase of Leprosy infection.

**Keywords:** COVID-19, IgM PGL-1, Leprosy, Lymphopenia, Neglected Tropical Disease

## 1. PENDAHULUAN

Kusta atau lepra disebut juga Morbus Hansen, merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*.<sup>[1]</sup> Kusta menyerang berbagai bagian tubuh terutama pada saraf perifer dan kulit. Bila penyakit ini tidak ditangani, kusta dapat sangat progresif menyebabkan kerusakan pada kulit, saraf, mata dan ekstremitas.<sup>[2]</sup> Transmisi pada kusta melalui droplet dari hidung dan mulut yang masuk ke dalam tubuh individu lain.

Berdasarkan data dari WHO pada tahun 2019 angka prevalensi kusta sebanyak 202.256 kasus (26 individu tiap 1 juta populasi) dan 79% disumbangkan dari India, Brazil dan Indonesia.<sup>[3]</sup> Indonesia menjadi penyumbang nomor 3 terbesar di dunia dengan jumlah kasus berkisar 8% kasus global.<sup>[3,4]</sup> Angka Prevalensi kusta di Indonesia pada tahun 2017 sebesar 0.70 kasus /10.000 penduduk dengan angka penemuan kasus baru sebesar 6,08 kasus per 100.000.<sup>[4]</sup> Indonesia dapat dikatakan mencapai status eliminasi kusta. Status eliminasi kusta mengindikasikan bahwa penularan di masyarakat serta angka kesakitan dan Kecacatan dapat diturunkan serendah mungkin. Namun beberapa provinsi masih terdapat kasus di atas 1 per 10.000 penduduk. Hampir seluruh provinsi di bagian timur Indonesia merupakan daerah dengan kasus kusta tinggi seperti di Provinsi Jawa Timur pada periode tahun 2015 – 2017 (Gambar 1).<sup>[4]</sup> Sepuluh provinsi yang belum mencapai eliminasi kusta yaitu : Sulawesi Utara, Sulawesi

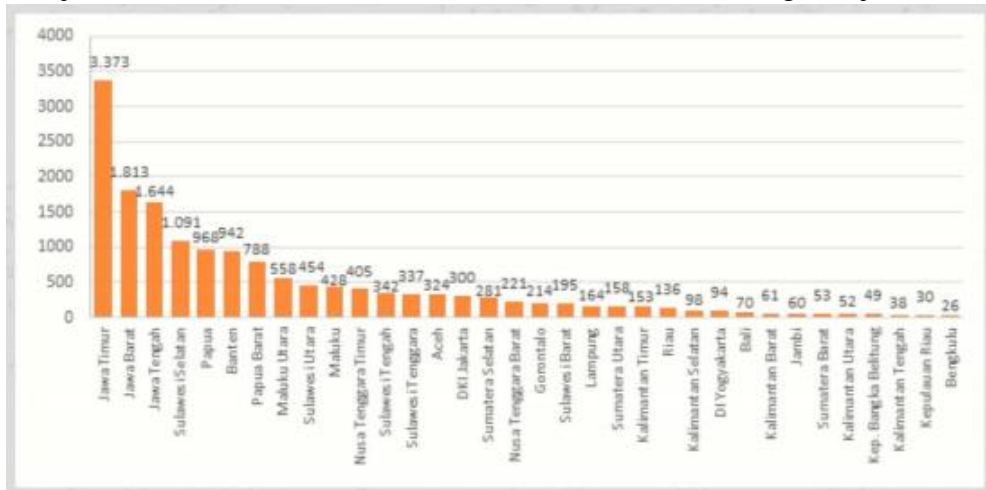
Selatan, Sulawesi Tengah, Sulawesi Tenggara, Gorontalo, Sulawesi Barat, Maluku, Maluku Utara, Papua, dan Papua Barat.<sup>[4]</sup> Kusta masih menjadi permasalahan yang sulit dikarenakan adanya beberapa tantangan seperti: lambatnya deteksi kasus, sedikitnya sumber daya pemeriksaan, stigma masyarakat yang buruk terhadap kusta, dan lainnya. Hal ini menunjukkan bahwa Indonesia tidak sepenuhnya bersih dari kusta dan dapat saja meningkat sewaktu-waktu apabila abai terhadap kasus ini.

Penyakit kusta seakan menurun sewaktu pandemi COVID-19. Hal ini ditunjukkan dengan penurunan angka penemuan kasus kusta di Indonesia.<sup>[3]</sup> Hal ini dapat terjadi kemungkinan karena kekhawatiran masyarakat untuk memeriksakan dirinya ke fasilitas kesehatan, takut akan stigma masyarakat, menganggap enteng keluhan umum kusta, dan lainnya. Oleh karena itu, apabila terus berkelanjutan dapat terjadi lonjakan kasus secara signifikan pasca pandemi. Lonjakan kasus secara signifikan akan menghambat indonesia mengeliminasi kusta.<sup>[3]</sup>

Sebuah laporan kasus di Singapura menemukan adanya lepra multibasiler aktif pasca vaksinasi COVID-19. Pasien sebelumnya diketahui terinfeksi COVID-19 pada 6 bulan sebelumnya serta urtikaria.<sup>[5]</sup> Studi populasi di Brazil menilai dampak kusta selama masa pandemi menunjukkan terjadi peningkatan diagnosis lepra multibasiler . Hal tersebut mengancam keberhasilan eliminasi dan kontrol lepra di

Brazil.<sup>[6]</sup> Kasus seperti ini belum ada dilaporkan di Indonesia. Namun mengetahui bahwa masih ada daerah yang belum eliminasi kusta, maka perlu untuk diketahui hubungan antara kejadian kusta, COVID-19 dan

dampak yang akan terjadi bagi Indonesia. Peneliti menduga bahwa infeksi COVID-19 dapat mempermudah infeksi kusta dan akan berdampak dengan peningkatan kasus kusta bila tidak dicegah sejak dini.



**Gambar 1.** Deteksi Kasus Baru Kusta Menurut Provinsi Tahun 2017.<sup>[4]</sup>

## 2. METODE

Penelitian ini menggunakan desain *Literature Review*. Penelitian dilakukan dengan melakukan pencarian di internet. Mesin pencarian jurnal yang digunakan meliputi *Pubmed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar* dengan kata kunci : (Leprosy ATAU Lepra ATAU Morbus Hansen ATAU Kusta) DAN (COVID-19 ATAU SARS-CoV-2). Variabel inklusi dari literatur yang digunakan meliputi : (1) Terbit dalam 10 tahun terakhir; (2) Menggunakan bahasa Indonesia atau bahasa Inggris; (3) *Full Text*; dan (4) Hanya membahas hubungan atau kejadian antara COVID-19 dan kusta.

Proses pemilihan artikel dilakukan secara sistematis melalui beberapa langkah yaitu identifikasi,

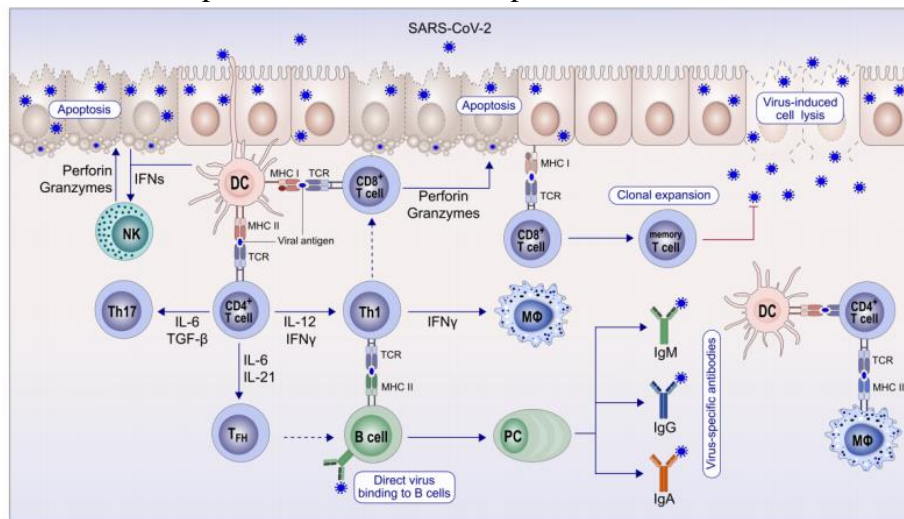
skrining, dan kesesuaian terhadap variabel inklusi. Total dari pencarian yang didapatkan dari mesin pencarian jurnal sebanyak 204 artikel. Artikel kemudian diidentifikasi berdasarkan judul, duplikasi, abstrak dan kesesuaian dengan kriteria inklusi dan dilaksanakan review untuk artikel terpilih. Dari 204 artikel, 199 artikel tidak membahas kejadian antara COVID-19 dan kusta. Sebanyak 5 artikel yang sesuai dengan kriteria dan pembahasan di *review* dalam artikel ini.

## 3. PEMBAHASAN

Respon imun yang terjadi pada pasien terinfeksi COVID-19 dapat melalui berbagai jalur hingga terjadinya badai sitokin. Pada pasien COVID-19, diketahui dapat terjadi limfopenia, eosinopenia, dan

berbagai respon imunitas lainnya.<sup>[7-9]</sup> Kondisi limfopenia juga dapat ditemukan pada infeksi TB, malaria serta sepsis. Kondisi limfopenia pada COVID-19 terjadi karena berkurangnya jumlah sel memori T dan sel CD8+ sitotoksik (gambar 1).<sup>[7]</sup> Analisis *flow cytometric* pada pasien COVID-19 menunjukkan berkurangnya jumlah sel T helper pada darah tepi serta berkurangnya jumlah sel T CD8+ sitotoksik pada kasus keparahan berat.<sup>[10]</sup> Berbagai studi lain dengan metode analisis yang sama juga menunjukkan terjadinya limfopenia pada pasien COVID-19 terutama pada sel T CD8+

sitotoksik dengan semakin bertambah derajat keparahan pasien, maka semakin terjadi limfopenia.<sup>[7]</sup> Kondisi limfopenia pada pasien COVID-19 dapat menjadi penginduksi apoptosis sel pada paru sehingga menimbulkan kerentanan terhadap infeksi patogen lainnya. Hal ini terjadi karena sel yang semakin rusak karena apoptosis, mempermudah perkembangan patogen pada jaringan tersebut untuk berkembang. Mekanisme lain terjadinya limfopenia juga dapat terjadi karena supresi sumsum tulang belakang selama badai sitokin dan sekuestrasi paru selama terjadinya pneumonia akibat COVID-19.<sup>[7]</sup>



**Gambar 2.** Immunopatogenesis COVID-19.<sup>[7]</sup>

Transmisi *M.leprae* terjadi secara kontak langsung penderita kusta melalui inhalasi dan kontak kulit. Bakteri kemudian tumbuh pada jaringan bersuhu dingin dan hidup di makrofag serta sel schwann. Setelah *M.leprae* memasuki sel tersebut, keadaannya akan bergantung pada perlawanan individu yang terinfeksi. Sebanyak 90% individu yang terpapar

*M.leprae* dapat bertahan dari infeksi tanpa menimbulkan gejala. Pada daerah endemik sekitar 1,7% dan 31% populasi yang memiliki antibodi positif terhadap antigen spesifik kusta.<sup>[11]</sup> Jumlah bakteri yang meningkat dalam tubuh akan memicu sistem imun berupa limfosit dan makrofag untuk menyerang jaringan yang terinfeksi. Tahap ini akan

muncul keterlibatan saraf disertai hipoestesia.<sup>[12]</sup> *M.leprae* memiliki protein PGL-1 untuk dapat mengikat pada saraf perifer dan memiliki kemampuan untuk degenerasi saraf.<sup>[13,14]</sup> Perjalanan penyakit kusta berlangsung kronis yang merupakan fase akut peradangan klinis. Terdapat reaksi yang dapat meningkatkan morbiditas disebabkan oleh kerusakan saraf bahkan setelah pengobatan selesai. Reaksi lepra memiliki 2 tipe utama yaitu tipe I (reaksi pembalikan/Reaksi Reversal (RR)) dan Reaksi tipe II (Eritema Nodosum Leprosum/ENL). Reaksi tipe I dihasilkan dari aktivasi kekebalan sel, secara klinis diekspresikan oleh eksaserbasi inflamasi kulit dan batang saraf. Reaksi tipe II merupakan reaksi inflamasi akut dengan keterlibatan sistemik, melibatkan aktivitas sitokin proinflamasi, seperti TNF, IL-1, IL-6 dan IL-8. Kedua reaksi ini ditemukan menyebabkan neuritis, penyebab utama dari deformitas pada pasien yang tidak dapat sembuh.<sup>[12,13,15,16]</sup>

Reaksi tipe I dimulai dengan edema dan eritema lesi kulit yang ada, pembentukan lesi kulit baru, neuritis, kehilangan sensorik dan motorik tambahan, dan edema tangan, kaki, dan wajah, tetapi gejala sistemik jarang terjadi. Inflamasi menginfiltrasi dengan predominasi sel T CD4+, makrofag yang berdiferensiasi, dan penebalan epidermis yang telah diamati di RR. Selanjutnya, reaksi II ditandai dengan munculnya tender, eritematosa, nodul subkutan yang terletak di kulit normal, dan sering disertai dengan penyakit sistemik gejala, seperti

demam, malaise, pembesaran kelenjar getah bening, anoreksia, penurunan berat badan, artralgia, dan edema. Organ lain, seperti testis, sendi, mata, dan saraf juga dapat terpengaruh. Setelah keadaan reaksional memungkinkan adanya leukositosis signifikan yang biasanya surut. Sitokin proinflamasi dengan level yang tinggi, seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IL1 $\beta$  dalam serum pasien ENL menunjukkan bahwa *pleiotropic* sitokin inflamasi ini setidaknya dapat bertanggung jawab dalam manifestasi klinis dari reaksi tipe II.<sup>[15,16]</sup>

Berdasarkan imunopatogenesis yang telah dipaparkan, ada kemungkinan terjadinya infeksi kusta pasca seseorang terinfeksi COVID-19. Terjadinya penurunan imunitas pada pasien COVID-19 memperbesar kerentanan seseorang untuk terinfeksi kusta. Seseorang bisa saja terhindar atau kebal dari kusta apabila memiliki imunitas yang baik. Namun pada pasien pasca COVID-19 terutama derajat keparahan berat, memiliki imunitas yang menurun dibuktikan dengan adanya limfopenia penurunan sel T CD4+ dan CD8+ juga serta eusinopenia. Kondisi penurunan imun ini dapat menjadi kebebasan tumbuh dan kembang *M.leprae* apabila pasien tersebut kontak erat dengan penderita kusta. Semakin berat derajat keparahan COVID-19 yang dialami seseorang dapat memperentan seseorang tersebut terinfeksi kusta apabila terjadi kontak erat dengan penderita lain. Hal ini yang mungkin menjadi jawaban pada laporan kasus pasien dengan diagnosis lepra

multibasiler pasca terinfeksi COVID-19 sebelumnya, karena terjadinya penurunan imunitas pasca COVID-19 diikuti dengan pertumbuhan *M.leprae* yang lebih baik. Walaupun dalam laporan kasus tersebut, pasien sudah bebas COVID-19 sejak enam bulan, *M.leprae* memiliki kemampuan berkembang secara kronis dan secara patofisiologi tumbuh lambat sehingga sering muncul gejala lebih lambat dibanding waktu pertama terinfeksi.

Akibat infeksi COVID-19 berdampak pada peningkatan kasus kusta selama pandemi COVID-19. Hal ini apabila diikuti dengan penurunan *tracing* kasus kusta, maka besar kemungkinan terjadinya peningkatan infeksi kusta pasca pandemi secara mendadak terutama di daerah yang belum tereliminasi kasus kusta. Bila Indonesia tidak memulai *tracing* sedini mungkin terhadap kasus kusta, besar kemungkinan kejadian peningkatan lepra multibasiler akan terjadi seperti pada studi populasi di Brazil.<sup>[6]</sup> Hal ini tentunya akan menurunkan kualitas kesehatan di Indonesia pasca pandemi dan menyulitkan Indonesia dalam eliminasi kasus kusta.

Tidak hanya rendahnya *tracing* menjadi tantangan Indonesia dalam eliminasi kusta, terdapat stigma yang melekat pada penyakit kusta bahkan keluarga pasien. Stigma menghambat upaya seseorang yang pernah terkena kusta dan keluarganya untuk kembali beraktivitas sehari-hari. Stigma dapat menyebabkan seseorang yang terkena kusta enggan berobat karena takut keadaannya diketahui oleh masyarakat sekitarnya.

Hal ini akan berlanjutnya mata rantai penularan kusta, timbulnya kecacatan pada yang bersangkutan dan terjadi lingkaran setan yang tidak terselesaikan, menjadi beban kesehatan dan kusta yang berat bagi Indonesia.<sup>[3,4]</sup> Terutama dikala pandemi masyarakat semakin enggan untuk memeriksa kesehatannya ke rumah sakit dikarenakan khawatir terinfeksi COVID-19 atau menganggap penyakit kulit kusta awal hanyalah kurap atau panu biasa.

Strategi yang dapat dilakukan pemerintah untuk mencegah hal tersebut terjadi diperlukan kerjasama antara pemerintah, masyarakat, BPJS Kesehatan dan tenaga kesehatan. Edukasi dapat menjadi strategi awal untuk memberantas stigma masyarakat dan meningkatkan kesadaran masyarakat untuk memeriksakan kesehatannya apabila memiliki gejala dasar yang mengarah kepada kusta. Pemerintah juga perlu memastikan vaksinasi BCG berjalan dengan baik, sebab masyarakat mulai enggan untuk melakukan vaksinasi pada anaknya karena takut terinfeksi penyakit lain selama pandemi berlangsung. Vaksinasi BCG perlu dipastikan pemerintah untuk dapat mengeliminasi kusta pada anak.<sup>[4]</sup>

Strategi di masa pandemi diperlukan untuk meminimalisir kemungkinan infeksi dari kusta pada pasien COVID-19. Pemerintah dapat melakukan uji antibodi spesifik terhadap *M.leprae* yaitu pemeriksaan serologis kadar IgM PGL-1. Apabila kadar IgM PGL-1 diatas 605 U/mL dapat disebut sebagai kusta stadium subklinis.<sup>[2,14]</sup> Kusta subklinis

merupakan stadium Inkubasi, stadium asimtomatik atau stadium laten. Stadium ini kuman sudah masuk ke dalam tubuh, tetapi gejala klinis dari penyakit kusta belum terlihat. Pemeriksaan serologis ini dapat difokuskan lebih pada daerah yang belum tereliminasi kusta di Indonesia (gambar 3).<sup>[4,14]</sup> Pemeriksaan serologis penting dilakukan untuk mencegah terjadinya aktivasi lebih lanjut dari *M.leprae* pada pasien dengan stadium subklinis. Stadium subklinis dapat berkembang secara progresif apabila terjadi penurunan imunitas pada pasien. Hal ini sejalan dengan imunitas yang menurun pada pasien pasca terinfeksi COVID-19, terutama yang mengalami derajat

berat. Pemeriksaan serologis juga dapat dilakukan kepada pasien pasca terinfeksi COVID-19 dengan keluhan menetap dermatologis yang mengarah kepada kusta. Pemeriksaan serologis penting dijalankan oleh pemerintah agar menemukan sedini mungkin pasien COVID-19 yang terinfeksi kusta stadium subklinis. Stadium subklinis memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan pasien yang sudah berkembang hingga lepra multibasiler. Sehingga apabila ditemukan pasien pasca COVID-19 dan IgM PGL-1 lebih dari 605 U/mL dapat diawasi dan diterapi sedini mungkin sehingga sekaligus dapat mengeliminasi kusta sedini mungkin.



**Gambar 3.** Peta Eliminasi Kusta di Indonesia Tahun 2017.<sup>[4]</sup>

## 5. KESIMPULAN

Besar kemungkinan angka penderita kusta di Indonesia meningkat setelah pasien terinfeksi COVID-19. Limfopenia dan eosinopenia pasca COVID-19 dapat menyebabkan *M.leprae* bertumbuh lebih baik dan menimbulkan gejala lebih berat kusta. Pada pasien COVID-19 derajat berat memperbesar peluang terinfeksi kusta apabila sebelumnya dalam kondisi kusta subklinis atau berkontak dengan pasien kusta lainnya. Strategi pencegahan dan eliminasi kusta sedini mungkin sangat diperlukan agar kasus kusta tidak melonjak dan memperberat kualitas kesehatan masyarakat Indonesia.

Penelitian ini memiliki keterbatasan karena kurangnya penelitian mengenai kusta dan COVID-19 di Indonesia. Studi perkembangan kusta di Indonesia juga sedikit ditemukan oleh penulis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Cooreman E, Gillini L, Pemmaraju V, Shridar M, Tisocki K, Ahmed J, et al. Guidelines for the diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy. World Health Organ 2018;1:106.
2. Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia (PERDOSKI). Panduan Praktik Klinis Bagi Dokter Spesialis Kulit Dan Kelamin Di Indonesia. 2017.
3. WHO. Towards zero leprosy Global Leprosy (Hansen's disease) Strategy 2021-2030. World Health Organ 2021;1-30.
4. Kemenkes RI. Hapuskan Stigma dan Diskriminasi terhadap Kusta. InfoDatin Pus. Data dan Inf. Kementerian Kesehat. RI2018;1-11.
5. Aponso S, Hoou LC, Wei YY, Salahuddin SA, Yit PJ. *Multibacillary leprosy unmasked by COVID-19 vaccination*. JAAD Case Reports [Internet] 2022;19:87-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2021.11.011>
6. Paz WS da, Souza M do R, Tavares D dos S, Jesus AR de. *Impact of the COVID-19 Pandemic On The Diagnosis Of Leprosy in Brazil : An Ecological and Population-Based Study*. Lancet 2021;(January).
7. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügggen MC, et al. *Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19*. 2020.
8. Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. *Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination*. J Allergy Clin Immunol [Internet] 2020;146(1):1-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.021>
9. Handayani RT, Arradini D, Darmayanti AT, Widiyanto A,



- Atmojo JT. *Pandemi covid-19, respon imun tubuh, dan herd immunity*. J Ilm Stikes Kendal 2020;10(3):373–80.
10. Chuan Qin, Zhou L, Hu Z, Zhang S. *Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China Chuan*. J Chem Inf Model 2020;53(9):1689–99.
  11. James WD, Elston DM, Treat JR, Rosenbach MA, Neuhaus IM. *Andrew's Diseases of The Skin Clinical Dermatology*. 13th ed. Elsevier Saunders; 2020.
  12. Darmaputra IGN, Ganeswari PAD. *Peran sitokin dalam kerusakan saraf pada penyakit kusta: tinjauan pustaka*. Intisari Sains Medis [Internet] 2018;9(3):92–100. Available from: <http://isainsmedis.id/%0Ahttps://isainsmedis.id/index.php/ism/article/view/328>
  13. Bhat RM, Prakash C. *Leprosy: An overview of pathophysiology*. Interdiscip Perspect Infect Dis 2012;2012.
  14. Hadi MI, Kumalasari MLF. *Kusta Stadium Subklinis Faktor Risiko dan Permasalahannya*. 2017.
  15. Saumya P, Shyam V. *Cytokine Gene Polymorphisms in Type I and type II Reactions in Hansen's Disease*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2018;84(1):6–15.
  16. Nery JA da C, Machado AM, Bernardes Filho F, Oliveira S de SC, Quintanilha J, Sales AM. *Understanding The Type I Reactional State For Early* *Diagnosis And Treatment : a Way to Avoid Disability In Leprosy*. An Bras Dermatol 2013;88(5):787–92.

# POTENSI PENGGUNAAN *SMARTWATCH* SEBAGAI ALAT PEMBERI UMPAN BALIK RESUSITASI JANTUNG PARU: SEBUAH KAJIAN SISTEMATIS

Valerie Josephine Dirjayanto,<sup>1</sup> Garry Soloan,<sup>2</sup> Bernadine Gracia Duindrahajeng<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta

## Korespondensi:

Valerie Josephine Dirjayanto

## Email Korespondensi:

vjosephine@gmail.com

## Riwayat Artikel

Diterima: 26 – 07 – 2021

Selesai revisi: 23 – 10 – 2021

## DOI :

10.53366/jimki.v10i1.514

**Pendahuluan:** Henti jantung merupakan penyebab utama mortalitas dan merupakan penyebab kematian pada setidaknya 50% dari seluruh penderita penyakit kardiovaskular. Berbagai literatur telah mendokumentasikan potensial penggunaan perangkat elektronik pintar seperti *smartwatch* dalam meningkatkan kualitas resusitasi jantung paru (RJP). Maka dari itu, para penulis membuat kajian ini untuk menilai pengaruh penggunaan *smartwatch* terhadap berbagai parameter kualitas RJP.

**Metode:** Kajian sistematis ini dibuat berdasarkan PRISMA dan dilakukan melalui PubMed, Cochrane, Science Direct, Wiley Online Library, Scopus dan Google Scholar untuk mendapatkan literatur yang meninjau penggunaan *smartwatch* terhadap parameter kualitas RJP seperti kedalaman & frekuensi kompresi, baik pada populasi dewasa maupun pediatrik. Penilaian kualitas studi dilakukan dengan menggunakan *Revised Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials (RoB) 2.0*.

**Hasil dan Pembahasan:** Penggunaan *smartwatch* terbukti efektif dalam memandu RJP baik dalam keadaan *in-hospital cardiac arrest* (IHCA) dan terlebih lagi pada *out-of-hospital cardiac arrest* (OHCA). *Smartwatch* dapat meningkatkan akurasi frekuensi maupun kedalaman kompresi dada secara signifikan ( $p < 0.001$ ). *Smartwatch* juga memberikan kualitas RJP yang lebih baik pada populasi pediatrik, terlepas dari tingkat pengetahuan penolong. Fitur umpan balik dapat diintegrasikan dengan aplikasi dan pengingat laju ventilasi juga mampu menghindari terjadinya *over-* maupun *underventilation*. Dengan meningkatnya kepercayaan diri serta rasa aman penolong dalam menghindari cedera pada pasien, *smartwatch* berkontribusi mempertahankan kualitas RJP dengan lebih panjang sehingga prognosis keselamatan pasien lebih baik.

**Simpulan:** Kajian sistematis ini menunjukkan efektivitas penggunaan *smartwatch* sebagai alat pemberi umpan balik RJP yang dapat secara signifikan meningkatkan kualitas RJP, baik dari segi kedalaman maupun kecepatan kompresi. Penelitian lebih lanjut dan dalam skala yang lebih besar diperlukan untuk memperkuat bukti.

**Kata Kunci:** Henti Jantung, Kualitas, Resusitasi Jantung Paru, *Smartwatch*

# POTENTIAL USE SMARTWATCH AS A FEEDBACK TOOL OF HEART LUNG RESUSCITATION : A SYSTEMATIC STUDY

## ABSTRACT

**Introduction:** Cardiac arrest is the first cause of mortality, causing 50% of all cardiovascular deaths. Previous studies have documented the potency of electronic devices such as smartwatch in increasing the quality of cardiopulmonary resuscitation (CPR). Thus, this review is made in order to evaluate the utility of smartwatches in increasing the quality of various CPR parameters.

**Methods:** This review follows PRISMA guidelines, searching for studies from databases such as PubMed, Cochrane, Science Direct, Wiley Online Library, Scopus, and Google Scholar that evaluate the utility of smartwatches in increasing parameters of CPR quality, including depth or frequency, in adults and pediatric population. Quality of studies are assessed with Revised Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials (RoB) 2.0.

**Results and Discussion:** Smartwatches are proven effective in guiding CPR both during in-hospital cardiac arrest (IHCA) and more so in out-of-hospital cardiac arrest (OHCA). Smartwatch can increase both the accuracy of frequency and depth of chest compressions significantly. In pediatric population, regardless of expertise of helper, smartwatches can help in achieving high quality CPR. Feedback feature from smartwatches can prevent over- and underventilation. With increase of confidence of helper in reducing patient injury, smartwatch is also potential for maintaining CPR quality, resulting in better patient survival.

**Conclusion:** This review shows the effectiveness of smartwatches as CPR feedback devices that can increase quality, both in terms of depth and frequency. Further clinical studies are encouraged with greater samples to strengthen evidence.

**Keywords:** cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation, quality, smartwatch

## PENDAHULUAN

Henti jantung, sesuai definisi oleh *American Heart Association*, merupakan kondisi terhentinya seluruh aktivitas jaringan jantung, sehingga korban kehilangan kemampuan untuk bernafas secara normal, menjadi tidak responsif, dan tidak menunjukkan tanda-tanda sistem sirkulasi yang tidak berfungsi.<sup>[1]</sup> Seringkali, henti jantung merupakan manifestasi akhir dari progresivitas berbagai patofisiologi

penyakit. Secara garis besar, henti jantung dapat dibedakan menjadi kelompok yang terjadi di dalam lingkungan rumah sakit (*in-hospital cardiac arrest-IHCA*) dan yang terjadi di luar lingkungan rumah sakit (*out-hospital cardiac arrest/OHCA*). Sebuah studi epidemiologi pada tahun 2019 menemukan bahwa henti jantung masih merupakan penyebab utama mortalitas, dan merupakan penyebab kematian pada setidaknya

50% dari seluruh penderita penyakit kardiovaskular.<sup>[2]</sup>

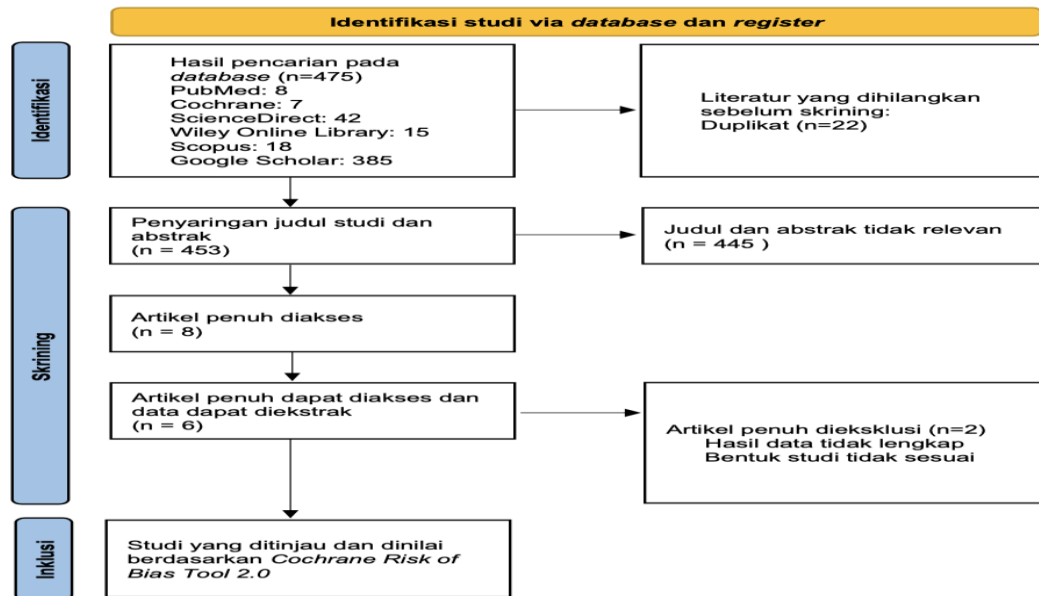
Berbagai literatur telah menekankan pentingnya kualitas resusitasi jantung paru (RJP) sebagai sebuah faktor yang berperan sangat penting dalam menentukan keselamatan pasien henti jantung.<sup>[3,4]</sup> Namun, sangat disayangkan bahwa tingkat kemampuan melakukan RJP oleh masyarakat awam di Indonesia, masih sangat rendah. Sebuah studi pada tahun 2020 yang melibatkan 250 responden di wilayah Jakarta Utara, menemukan bahwa sekitar 55,6% dari seluruh responden memiliki pengetahuan mengenai RJP maupun prosedur bantuan hidup dasar (BHD).<sup>[5]</sup> Terlebih lagi, seorang individu yang sudah terlatih dalam melakukan RJP kerap kali gagal memberikan RJP berkualitas tinggi dikarenakan kecemasan dan rasa takut pada saat menemui kasus henti jantung.<sup>[6]</sup> Hal ini tentu sangat mengkhawatirkan, mengingat penemuan dari sebuah kajian sistematis telah menunjukkan adanya peningkatan kejadian dan mortalitas *OHCA* pada masa pandemi COVID-19.<sup>[7]</sup> Maka dari itu, terletak sebuah urgensi yang belum terpenuhi, untuk menemukan sebuah teknologi yang dapat meningkatkan pengetahuan dan kemampuan RJP pada masyarakat awam secara efektif.

Teknologi kesehatan merupakan sebuah bidang yang sedang berkembang pesat selama beberapa tahun ke belakang. Sebuah kajian sistematis pada tahun 2016 menemukan bahwa kegunaan teknologi *smartwatch* memiliki perkembangan yang sangat pesat sejak tahun 2014, dan telah memudahkan kita memantau parameter kesehatan dasar seperti denyut nadi, tekanan darah, juga

pemantauan aktivitas fisik dengan akurat.<sup>[8]</sup> Terlebih lagi, berbagai fitur *smartwatch* seperti akselerometer, sensor gerakan dan sensor tekanan memberikan *smartwatch* potensial untuk menjadi sebuah alat pemberi umpan balik RJP yang dapat diakses oleh masyarakat umum, baik tenaga medis maupun orang awam. Melalui kajian sistematis ini, para penulis berharap dapat menentukan efektivitas *smartwatch* dalam meningkatkan kualitas RJP dengan merangkum berbagai uji klinis yang sudah pernah dilakukan.

## 2. METODE

Kajian sistematis ini disusun berdasarkan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement*. Pencarian literatur dilakukan pada database PubMed/MEDLINE, CENTRAL/Cochrane, Science Direct, Wiley Online Library, Scopus dan Google Scholar. Untuk menemukan literatur yang relevan, kami menggunakan kata kunci sebagai berikut: “Smartwatch” AND (“Cardiopulmonary Resuscitation” OR “Advanced Cardiac Life Support” OR “CPR”), bersamaan dengan sinonim serta Mesh terms jika dibutuhkan. Informasi lebih lanjut mengenai kata kunci yang digunakan pada setiap *database* dapat dilihat pada **Tabel 1** di bagian **lampiran**. Literatur yang akan dikaji merupakan studi yang telah dipublikasikan sebelum 28 Oktober 2021. Detail lebih lanjut mengenai strategi pencarian dapat dilihat pada **Gambar 1**.



**Gambar 1.** Strategi Pencarian Literatur Sesuai dengan *PRISMA Flowchart*

### 2.1 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Pada studi ini, ditetapkan kriteria inklusi sebagai berikut: (1) studi klinis berbentuk *randomised* maupun *crossover trials*, (2) studi yang mempelajari pengaruh penggunaan *smartwatch* terhadap parameter kualitas RJP, (3) dilakukan pengukuran kedalaman kompresi & frekuensi RJP pada kelompok intervensi, (4) subjek adalah populasi tenaga medis dan juga masyarakat awam. Beberapa kriteria eksklusi yang telah ditetapkan adalah sebagai berikut: (1) Studi dimana artikel penuh (*full-text*) tidak dapat diakses, (2) intervensi yang menggunakan alat selain *smartwatch*, (3) uji klinis yang belum selesai atau hasil yang belum dipublikasi, (4) bentuk studi: kajian literatur, abstrak konferensi, dan editorial, (5) studi yang menggunakan bahasa selain Bahasa Indonesia atau Bahasa Inggris.

### 2.2 Ekstraksi Data dan Penilaian Kualitas Studi

Dari seluruh literatur yang memenuhi kriteria inklusi yang ditetapkan, kami mengekstraksi data yang relevan. Data yang diekstraksi meliputi penulis, tahun publikasi, desain studi, karakteristik populasi meliputi ukuran sampel dan rerata usia, teknik RJP yang digunakan, resep RJP, deskripsi penggunaan *smartwatch*, hasil studi yang meliputi parameter kualitas RJP seperti kedalaman & frekuensi RJP, serta nilai P. Seluruh literatur yang dikaji dinilai kualitas metodologinya menggunakan *Revised Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials (RoB) 2.0*.<sup>[9]</sup> RoB 2.0 memiliki 5 domain yang dapat menjadi acuan untuk menilai kemungkinan munculnya bias pada proses: pengacakan sampel, penerimaan intervensi, bias dari data hasil yang hilang, metode pengukuran luaran, serta seleksi data yang dilaporkan. Pada kelima domain tersebut, terdapat opsi jawaban *Yes*, *Probably yes*, *No*, *Probably No*, dan *Not*

*included*, yang dapat menggambarkan apakah sebuah studi memiliki kemungkinan bias yang rendah atau tinggi. Penilaian kualitas studi dilakukan oleh ketiga peneliti, dan bila terdapat perbedaan dalam pendapat, diselesaikan dengan diskusi hingga tercapai kesepakatan antara ketiga penulis.

### 2.3 Hasil Seleksi Studi

Kajian sistematis ini ditulis berdasarkan 6 studi yang memenuhi kriteria inklusi, melibatkan total subjek sebanyak 357 individu. Seluruh studi yang dikaji berbentuk *randomised trials*. Karakteristik masing-masing studi serta hasil ekstraksi data dapat dilihat lebih lanjut pada **Tabel 2 di bagian lampiran**. Selanjutnya, 6 studi yang memenuhi kriteria inklusi secara lebih lanjut dikaji dari sisi metodologi penelitian menggunakan *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials (RoB) 2.0*, dan ditemukan bahwa 5 dari 6 studi memiliki skor bias *low* dan 1 studi memiliki skor *some concerns*, sehingga dapat disimpulkan bahwa keenam studi yang diinklusi dalam kajian sistematis ini memiliki kualitas metodologi yang cukup baik serta memiliki risiko bias yang rendah. Detail penilaian risiko bias dapat secara lebih lanjut dilihat pada **Tabel 3 di bagian lampiran**.

## 3. PEMBAHASAN

### 3.1 *Smartwatch* sebagai inovasi teknologi mutakhir dalam berbagai umpan balik kualitas RJP

Sebagai tatalaksana pertama henti jantung yang menentukan setidaknya 50% angka kematian kardiovaskular, kualitas RJP yang baik menjadi langkah yang krusial

untuk meningkatkan prognosis keselamatan pasien. *American Heart Association (AHA) 2020* menganjurkan kompresi dada dengan kedalaman 5-6 cm dan frekuensi 100-120 kali per menit untuk dewasa, dengan rasio 30:2 untuk bantuan napas.<sup>[10]</sup> Sedangkan, untuk bayi dianjurkan kedalaman 4 cm dan untuk anak-anak sedalam 5 cm, dengan rasio bantuan pernapasan 15:2 untuk 2 penolong. Meskipun demikian, seperti yang ditemukan dalam berbagai studi, secara praktik masih cukup sulit bahkan bagi tenaga kesehatan sekalipun untuk mempertahankan kualitas kompresi pada RJP,<sup>[11]</sup> sehingga telah dikembangkan berbagai metode untuk memandu RJP. Diantaranya, pemandu metronom telah menunjukkan hasil yang baik untuk meningkatkan kesesuaian frekuensi kompresi, namun tidak adanya umpan balik mengakibatkan kedalaman kompresi yang masih kurang.<sup>[12]</sup> Selain itu, pemandu suara juga dikembangkan, namun dalam keadaan berisik di tempat umum saat *out-of-hospital cardiac arrest (OHCA)*, metode ini sulit untuk diimplementasikan. Sementara itu, meskipun dapat digunakan dalam keadaan berisik, pemandu cahaya untuk RJP dapat menimbulkan kebingungan pada penolong.

*Smartwatch* merupakan terobosan mutakhir pada teknologi RJP yang termasuk pada kelompok *wearables*. Dengan kemudahan dalam penggunaannya serta dapat dibawa dengan ringan, *smartwatch* memiliki potensi yang baik yang dapat dipakai dalam keadaan *OHCA*.<sup>[13]</sup> Tipe-tipe *smartwatch* yang dikembangkan pada studi-studi klinis saat ini juga melibatkan integrasi dengan akselerometer dan sensor

tekanan, sehingga kedalaman, intensitas, maupun frekuensi kompresi dada dapat dideteksi dengan akurat.<sup>[13]</sup> Dengan pengembangan aplikasi yang memberikan umpan balik audiovisual maupun vibrasi *smartwatch*, penanganan RJP dapat secara mudah dilakukan dengan lebih akurat baik oleh tenaga kesehatan maupun populasi umum dibandingkan dengan panduan metode lainnya.<sup>[14]</sup>

### 3.2 Dampak terhadap frekuensi dan durasi kompresi dada saat RJP

Akurasi frekuensi kompresi dada 100-120 per menit sangatlah penting karena frekuensi ideal tersebut memastikan aliran darah yang optimal sehingga angka keselamatan lebih tinggi.<sup>[10]</sup> Kajian sistematis ini menunjukkan bahwa *smartwatch* dapat meningkatkan kesesuaian jumlah maupun proporsi frekuensi kompresi dada pada RJP. Pada studi Choi *et al.*, ditemukan bahwa setelah menggunakan *smartwatch*, proporsi frekuensi yang akurat mencapai 100% dengan peningkatan signifikan dibandingkan tanpa *smartwatch* ( $p < 0,001$ ). Selain itu, terjadi juga penyesuaian rerata jumlah kompresi per menit dari 115 menjadi 109 kali, yang berada lebih median dalam rentang 100–120 kali per menit ( $p < 0,001$ ).<sup>11</sup> Studi-studi lain juga menunjukkan hasil yang serupa, termasuk studi Lu *et al.* dan Jeon *et al.*, yang juga menemukan bahwa durasi kompresi dada dengan *smartwatch* juga meningkat sebanyak 20,9 milidetik, yang meningkatkan optimalisasi aliran darah.<sup>[15]</sup>

Studi Ahn *et al.*, juga menunjukkan bahwa kualitas frekuensi RJP meningkat baik pada tenaga kesehatan maupun populasi

umum, sehingga memperkuat utilitas RJP pada *OHCA*.<sup>[13]</sup> Namun, terdapat perbedaan signifikan antara jenis kelamin, dimana akurasi penolong perempuan mencapai dalam frekuensi maupun kedalaman kompresi tidak sebaik laki-laki, kemungkinan karena kekuatan fisik yang kurang.<sup>[13]</sup> Meskipun demikian, dengan adanya mekanisme umpan balik *smartwatch*, deviasi ini dapat dideteksi dengan segera sehingga kembalinya ke frekuensi optimal ataupun rekrutmen penolong tambahan dapat dilakukan dengan lebih cepat.

### 3.3 Dampak terhadap kedalaman kompresi dada saat RJP

Dalam berbagai penelitian mengenai pengaruh penggunaan *smartwatch* terhadap kualitas RJP, parameter kedalaman RJP menjadi salah satu titik berat studi. Sesuai studi oleh Edelson *et al.* perbedaan kedalaman kompresi dada sebesar 0,5 cm menjadi sangat signifikan, karena peningkatan kedalaman kompresi dada sebesar 0,5 cm menggandakan kemungkinan kesuksesan RJP.<sup>[16]</sup> Sesuai hasil studi oleh Lu *et al.* ( $p < 0,001$ ), terlihat bahwa kedalaman RJP dalam milimeter (mm) pada subjek yang menggunakan *smartwatch* lebih dalam ( $50,9 \pm 6,6$ ) dibandingkan subjek yang tidak menggunakan *smartwatch* ( $39,0 \pm 8,7$ ).<sup>[15]</sup> Hasil studi ini selaras dengan studi yang dilaksanakan oleh Lee *et al.*<sup>[17]</sup> dan Ahn *et al.*<sup>[13]</sup>, dimana kedalaman RJP lebih besar dibandingkan subjek kontrol. Meskipun demikian, studi dari Choi *et al.* menunjukkan bahwa kedalaman RJP pada subjek yang menggunakan *smartwatch* lebih dangkal dibandingkan subjek yang tidak menggunakan perangkat, walau

tetap di dalam jangkauan normal. Hal ini dikarenakan studi oleh Choi *et al.* lebih fokus terhadap perbandingan fitur getaran pada *smartwatch* dengan fitur metronom, dimana umpan balik tidak dapat mengukur kedalaman secara langsung.<sup>[11]</sup>

Selanjutnya, parameter yang dapat dibandingkan untuk kedalaman RJP pada penggunaan *smartwatch* adalah persentase kedalaman kompresi yang benar pada subjek. Berdasarkan studi oleh Ahn *et al.* ( $p=0,002$ ), persentase subjek mencapai tingkat kedalaman kompresi dada yang benar dengan menggunakan *smartwatch* adalah  $64,6 \pm 7,8$ , sedangkan pada subjek yang tidak menggunakan *smartwatch* hanya mencapai  $43,1 \pm 28,3$ .<sup>[13]</sup> Hasil perbandingan ini juga ditemukan selaras dengan studi oleh Choi *et al.* dan Lee *et al.* Choi *et al.* mengemukakan penemuan bahwa kedalaman kompresi menjadi lebih dangkal apabila kecepatan kompresi lebih tinggi, sesuatu yang secara signifikan didukung oleh hasil penelitian Lu *et al.* dan Lee *et al.*<sup>[11,15,17]</sup> Konsep ini didukung oleh studi dari Monsieurs *et al.* yang menemukan bahwa frekuensi kompresi dalam jangkauan 80-120 per menit menunjukkan kedalaman kompresi yang lebih besar dibandingkan frekuensi kompresi diatas 120 per menit. Kedalaman paling akurat (4,5 cm) terjadi saat frekuensi 86 per menit lalu menunjukkan penurunan kedalaman yang tidak sesuai saat frekuensi mencapai lebih dari 145 per menit.<sup>[18]</sup> Pada studi *smartwatch*, terlihat bahwa subjek yang menggunakan *smartwatch* melakukan kompresi dada dengan frekuensi yang lebih lambat dan lebih sesuai dengan frekuensi normal RJP. Hal ini

disebabkan karena *smartwatch* yang digunakan memiliki fitur umpan balik, baik dalam bentuk lampu berwarna, getaran atau audio, yang cukup akurat dalam mengarahkan subjek menuju frekuensi RJP yang tepat. Apabila subjek tidak menggunakan *smartwatch*, perhitungan oleh diri sendiri kerap tidak stabil dan lebih cepat. Frekuensi yang lebih lambat ini pun yang alhasil menyebabkan kedalaman menjadi lebih dalam. Tetapi, kedalaman kompresi dada dapat pula dipengaruhi oleh parameter lain seperti jenis kelamin (lelaki lebih unggul dibandingkan perempuan) dan umur (kalangan muda lebih unggul dibandingkan orang yang lebih tua) sesuai studi oleh Peberdy *et al.*<sup>[19]</sup>

Adapun penelitian oleh Choi *et al.* menemukan bahwa fitur getaran pada *smartwatch* menjadi lebih unggul dibandingkan metronom atau audio pada kondisi yang cukup ramai dengan banyak pelintas karena suara umpan balik auditori menjadi tidak terdengar dan menurunkan konsentrasi.<sup>[11]</sup> Namun, umpan balik dalam bentuk getaran dapat pula menjadi tantangan dikarenakan gerakan oleh tangan saat melakukan RJP, sehingga perlu ada penyesuaian fitur getaran. Studi oleh Gruenerbl *et al.* mengangkat parameter persentase waktu partisipan mencapai kedalaman ideal saat melakukan RJP, dimana subjek tanpa intervensi penggunaan *smartwatch* hanya mencapai kedalaman ideal 48,5% dari durasi RJP sedangkan subjek yang menggunakan *smartwatch* mencapai kedalaman ideal selama 65,01% dari keseluruhan durasi RJP.<sup>20</sup> *Smartwatch* yang digunakan pada studi ini secara langsung memberi umpan balik mengenai kedalaman dengan warna dan memiliki sensor,



berbeda dengan *smartwatch* berfitur getaran dalam penelitian Choi *et al.*<sup>[11,20]</sup>

Perlu diketahui bahwa fitur berbeda oleh perangkat umpan balik memberikan pengaruh berbeda terhadap kedalaman RJP. Fitur getaran pada *smartwatch* memiliki peran yang mirip dengan fitur metronom, dimana umpan balik hanya fokus pada kecepatan dan tidak secara langsung mempengaruhi kedalaman. Namun, ada beberapa studi yang memiliki sensor kedalaman pada *smartwatch* yang secara langsung dapat memberitahu secara visual atau auditori apabila kedalaman kurang tepat. Hal ini patut dipertimbangkan, sebab pada *smartwatch* berumpan balik kecepatan, kedalaman menjadi dependen dengan kecepatan RJP yang dilakukan oleh subjek. Apabila fitur khusus *smartwatch* memberikan umpan balik langsung terhadap kedalaman, hal ini meningkatkan fokus subjek terhadap kedalaman kompresi dada dan dapat menghasilkan kedalaman ideal independen terhadap kecepatan RJP.<sup>[11,15,18]</sup>

### 3.4 Dampak studi pada RJP di populasi pediatrik

Beberapa studi pada kajian menitikberatkan penelitian pada kualitas RJP terhadap kompresi dada dalam kasus penanganan darurat henti jantung pada bayi atau balita. Studi yang dimaksud termasuk studi oleh Lee *et al.*<sup>[17]</sup> dan Jeon *et al.*<sup>[14]</sup>, yang menggunakan maneken bayi atau anak sebagai objek RJP. Semua studi yang telah disebut menggunakan *two-finger technique* untuk kompresi dada bayi dan/atau teknik *two-thumb encircling hands* pada manikin bayi. Penelitian oleh Lee *et al.* melibatkan

mahasiswa kedokteran yang diberikan pelatihan bantuan hidup dasar (BHD) pediatrik selama 2 minggu, sedangkan penelitian oleh Jeon *et al.* melibatkan tenaga kesehatan dengan pengetahuan BHD.<sup>[14,17]</sup>

Pada studi oleh Lee *et al.*<sup>[17]</sup>, penggunaan *smartwatch* dalam pelaksanaan RJP untuk populasi pediatrik menunjukkan efisiensi yang lebih tinggi dibandingkan tanpa penggunaan *smartwatch*. Selaras dengan hasil studi pada populasi dewasa, RJP yang dipandu dengan *smartwatch* pada populasi pediatrik memiliki persentase kedalaman kompresi benar yang lebih besar, kecepatan kompresi dada yang lebih lambat, kedalaman kompresi dada yang lebih besar, dan persentase keseluruhan kompresi dada akurat yang lebih baik. Perlu diketahui, hasil dari kecepatan kompresi dada pada studi oleh subjek yang menggunakan *smartwatch* dan tidak menggunakan *smartwatch* tidak jauh berbeda, yaitu  $108.4 \pm 18.8$  dan  $113.2 \pm 18.0$  secara berurutan dengan nilai statistik yang kurang signifikan ( $p=0,482$ ).<sup>[17]</sup> Hal ini dikarenakan semua subjek adalah tenaga kesehatan terlatih yang memiliki pengetahuan BHD dengan pengalaman melaksanakan BHD sebelumnya. Terlebih dari itu, standar deviasi untuk nilai frekuensi kompresi dada cukup tinggi. Hal ini disebabkan oleh umpan balik dalam bentuk getaran kurang dirasakan oleh para partisipan saat sedang melaksanakan kompresi dada dan layar *smartwatch* juga kerap kali tidak terlihat dengan baik.<sup>[17]</sup>

Selanjutnya, studi oleh Jeon *et al.*<sup>[14]</sup> berhasil mengukur parameter yang cukup berbeda dalam studi RJP terhadap manikin bayi. Studi ini menemukan bahwa penggunaan

*smartwatch* berpengaruh signifikan terhadap jumlah total kompresi dada yang akurat terhadap total kompresi dada keseluruhan. Subjek yang menggunakan *smartwatch* sebagai perangkat umpan balik mendapatkan proporsi jumlah kompresi dada yang optimal sebesar 71,1% dari keseluruhan kompresi dada, dibandingkan hasil dari subjek yang hanya sebesar 59.4% ( $p < 0.001$ ).<sup>[14]</sup> Selain itu, frekuensi dan kedalaman kompresi dada juga terbukti selaras dengan penemuan pada studi RJP di pasien dewasa. Frekuensi kompresi dada ditunjukkan menjadi lebih stabil dengan *smartwatch* (218.02 dalam 2 menit) dibandingkan tidak menggunakan *smartwatch* (226.59 dalam 2 menit) dengan  $p < 0.001$ .<sup>[14]</sup> Penggunaan *smartwatch* pada studi ini juga menghasilkan durasi rata-rata setiap kompresi data sedikit lebih panjang selama 18 milidetik dibandingkan subjek yang tidak menggunakan *smartwatch*.<sup>[14]</sup>

Secara keseluruhan, penggunaan *smartwatch* sebagai perangkat umpan balik dalam pelaksanaan RJP untuk populasi pediatrik adalah suatu hal yang patut dikembangkan. Perlu diingat bahwa teknik RJP pediatrik merupakan hal yang kurang umum untuk didalami oleh masyarakat awam dan sesuai dengan studi oleh Haque *et al.*, teknik dua jari untuk RJP pediatrik adalah suatu teknik yang lebih mudah meningkatkan rasa lelah dan menurunkan kualitas RJP secara linear.<sup>21</sup> Namun, peningkatan rasa lelah ini dapat diatasi dengan adanya penggunaan suatu sistem umpan balik, seperti pada studi oleh Martin *et al.* yang menemukan bahwa umpan balik sesuai waktu sebenarnya dapat meningkatkan dan menstabilkan kualitas RJP pediatrik meskipun

terlihat bahwa rasa lelah tetap meningkat.<sup>[22]</sup> Hal ini mendukung premis bahwa perangkat umpan balik dapat mengurangi penurunan kualitas RJP yang disebabkan oleh kelelahan. Perlu dicatat bahwa studi ini menggunakan umpan balik langsung dari manikin, sesuatu yang tidak menggambarkan kasus pasien sebenarnya. Namun, penggunaan *smartwatch* adalah suatu hal yang telah dibuktikan dalam studi Lee *et al.* dan Jeon *et al.* menjadi sarana pemberian umpan balik yang signifikan untuk RJP pediatrik.<sup>[14,17]</sup> Sesuai studi oleh Alkhafaji *et al.*, umpan balik menjadi suatu konsep penting yang dapat membantu kualitas RJP karena kecepatan dan kedalaman kompresi dada seringkali sulit untuk stabil dan sesuai dalam jangkauan ideal apabila tidak ada basis acuan.<sup>[23]</sup> Basis acuan yang tidak ada ini juga memudahkan subjek untuk kehilangan konsentrasi untuk menentukan siklus kompresi dada saat RJP sebab subjek lebih fokus pada kegiatan kompresi dada itu sendiri, sehingga sering terlewat dan lebih mudah lelah. Perangkat umpan balik menjadi suatu fasilitas acuan yang sangat baik untuk dikembangkan.<sup>[14,17,22,23]</sup>

### 3.5 Penemuan lainnya

Secara keseluruhan, seperti yang dikemukakan studi Gruenerbl *et al.*,<sup>[20]</sup> *smartwatch* dapat meningkatkan proporsi waktu kedalaman maupun frekuensi yang akurat dalam RJP dari sekitar 18.14% menjadi mendekati 52.14%. Meningkatnya akurasi ini juga berkontribusi terhadap kepercayaan diri dan motivasi penolong yang melakukan RJP. Faktanya, dengan *smartwatch*, 89% partisipan merasa lebih aman dalam melakukan RJP dan

92% merasa dapat melakukannya dengan lebih baik.<sup>[20]</sup> Dengan berkurangnya rasa takut akan mencederai pasien dalam RJP, berbagai aspek peningkatan ini akan berkontribusi ke depannya untuk mempertahankan kompresi yang lebih optimal pula. Terlebih, fitur pengingat *smartwatch* juga meningkatkan kepatuhan penolong dalam memberikan ventilasi, sehingga mampu melindungi pasien dari *over-* maupun *underventilation*.<sup>[15]</sup>

### 3.6 Kelebihan dan Kekurangan Studi

Studi ini merupakan kajian sistematis pertama yang secara spesifik menilai penggunaan *smartwatch* dalam pelaksanaan RJP pada pasien henti jantung. Ini merupakan suatu topik mutakhir yang memiliki nilai aplikatif tinggi untuk pertolongan pertama pasien henti jantung di keadaan sebenarnya, dengan fitur umpan balik yang dapat dimengerti oleh seluruh kalangan masyarakat. Studi yang digunakan dalam kajian ini pun telah mencakup kalangan tenaga kesehatan, masyarakat dengan latar belakang pendidikan bantuan hidup dasar (BHD), dan masyarakat awam yang tidak memiliki pengalaman dalam BHD. Umur subjek penelitian pada studi-studi ini cukup bervariasi, mulai dari anak muda hingga dewasa mencapai paruh baya yang dapat menggambarkan kalangan masyarakat secara luas pula. Studi penggunaan *smartwatch* juga memberikan penemuan signifikan dan selaras untuk populasi dewasa dan populasi pediatrik.

Di lain sisi, kekurangan studi ini terletak pada penggunaan maneken sebagai pasien RJP,

sehingga kurang menggambarkan intervensi dan hasil klinis saat menggunakan perangkat umpan balik untuk pasien henti jantung. Penting untuk memperhitungkan kondisi seperti keramaian atau getaran pada kendaraan saat mobilisasi pasien ketika menggunakan perangkat umpan balik dengan fitur berbeda. Selain itu, studi yang dilibatkan pada kajian ini belum dapat menilai waktu dan kenyamanan penyelamat dalam melakukan persiapan penggunaan alat, sebab tindakan RJP kerap kali merupakan situasi yang tegang dan membuat panik, sehingga waktu persiapan yang dibutuhkan untuk menjalankan program pada perangkat umpan balik serta kenyamanan penyelamat dalam pre-tindakan menjadi suatu parameter penting untuk diteliti lebih lanjut.

### 3.7 Aplikasi dan rekomendasi

Kami merekomendasikan studi klinis kuantitatif lebih lanjut yang menerapkan *smartwatch* pada RJP pasien hidup dengan populasi lebih besar. Dengan melihat peningkatan kualitas RJP yang meningkat secara signifikan menggunakan *smartwatch*, dampak terhadap keselamatan pasien juga akan meningkat, sehingga penggunaan *smartwatch* ini secara lebih luas juga kami rekomendasikan terutama untuk *OHCA*. Melihat hasil yang menjanjikan, tidak menutup kemungkinan pula jika produksi *smartwatch* diadakan secara komersial diikuti edukasi publik agar dapat RJP dapat dilakukan dengan efektif oleh masyarakat secara luas. Dengan demikian, penanganan henti jantung terutama dapat dilakukan dengan lebih baik sehingga meningkatkan keselamatan pasien,

baik pada masa pandemi ini maupun ke depannya secara berkesinambungan.

#### 4. KESIMPULAN

Sebagai kesimpulan, kajian sistematis ini mendukung pengembangan penggunaan smartwatch sebagai alat bantu ideal dan perangkat umpan balik mutakhir dalam pelaksanaan Resusitasi Jantung Paru (RJP) di kalangan masyarakat umum untuk kasus *out-of-hospital cardiac arrest (OHCA)* disebabkan pengaruh signifikan terhadap peningkatan kualitas kedalaman dan kecepatan RJP. Penggunaan *smartwatch* terlihat dapat menghasilkan kecepatan RJP yang lebih pelan dan ideal, serta lebih stabil sesuai dengan panduan *American Heart Association (AHA)*. *Smartwatch* ini juga dapat menjaga kedalaman kompresi dada agar ideal, baik tidak terlalu dalam maupun

terlalu dangkal. Beberapa studi berhasil menemukan bahwa kualitas keseluruhan RJP menjadi lebih baik apabila didukung oleh keberadaan perangkat umpan balik, dan hasil tampak selaras baik untuk RJP di kalangan pasien dewasa maupun pasien anak. Menimbang hasil studi yang signifikan, penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan *smartwatch* pada kondisi klinis sebenarnya menjadi langkah penting untuk diambil. Mengaplikasikan *smartwatch* agar menyediakan fitur bantuan RJP atau menyediakan perangkat umpan balik berbentuk *smartwatch* pada kit RJP merupakan suatu pengembangan yang dapat meningkatkan kualitas RJP oleh khayalak umum. Dengan ini, besar harapan bahwa pelaksanaan RJP saat waktu genting dapat dilakukan dengan efektif oleh khalayak umum dan mengurangi mortalitas dari henti jantung.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Patel K, Hipskind JE. *Cardiac arrest* [Internet]. 2021 Aug 21 [cited 2021 Dec 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534866/>
- Wong CX, Brown A, Lau DH, Chugh SS, Albert CM, Kalman JM, Sanders P. *Epidemiology of sudden cardiac death: global and regional perspectives*. Heart, Lung and Circulation. 2019 Jan 1;28(1):6-14.
- Yannopoulos D, Aufderheide TP, Abella BS, Duval S, Frascone RJ, Goodloe JM, Mahoney BD, Nadkarni VM, Halperin HR, O'Connor R, Idris AH. *Quality of CPR: an important effect modifier in cardiac arrest clinical outcomes and intervention effectiveness trials*. Resuscitation. 2015 Sep 1;94:106-13.
- Park HJ, Jeong WJ, Moon HJ, Kim GW, Cho JS, Lee KM, Choi HJ, Park YJ, Lee CA. *Factors associated with high-quality cardiopulmonary resuscitation performed by bystander*. Emergency medicine international. 2020 Feb 27;2020.
- Hidayati R. *Tingkat Pengetahuan Masyarakat Tentang Penanganan Henti Jantung di Wilayah Jakarta Utara*. NERS Jurnal Keperawatan. 2020 Jul 19;16(1):10-7.
- Abella BS. *High-quality cardiopulmonary resuscitation: current and future directions*. Current opinion in critical care. 2016 Jun 1;22(3):218-24.

7. Lim ZJ, Reddy MP, Afroz A, Billah B, Shekar K, Subramaniam A. *Incidence and outcome of out-of-hospital cardiac arrests in the COVID-19 era: a systematic review and meta-analysis*. Resuscitation. 2020 Nov 1.
8. Reeder B, David A. *Health at hand: A systematic review of smart watch uses for health and wellness*. Journal of biomedical informatics. 2016 Oct 1;63:269-76.
9. Cochrane. *RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* [Internet]. London: Cochrane; date unknown [2021 Dec 3]. Available from: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-toolrandomized-trials>
10. Merchant RM, Topjian AA, Panchal AR, Cheng A, Aziz K, Berg KM, et al. *Part 1: Executive Summary: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care*. Circulation. 2020 Oct 20;142(16\_suppl\_2):S337-57.
11. Choi S, Han S, Chae MK, Lee YH. *Effects of vibration-guided cardiopulmonary resuscitation with a smartwatch versus metronome guidance cardiopulmonary resuscitation during adult cardiac arrest: a randomized controlled simulation study*. Australasian Emergency Care. 2021 Dec;24(4):302-7.
12. Kim CW, Oh JH. *Effect of metronome guidance on infant cardiopulmonary resuscitation*. Eur J Pediatr. 2019 Jun 1;178(6):795-801
13. Ahn C, Lee J, Oh J, Song Y, Chee Y, Lim TH, et al. *Effectiveness of feedback with a smartwatch for high-quality chest compressions during adult cardiac arrest: A randomized controlled simulation study*. PLoS ONE. 2017 Apr 3;12(4):e0169046.
14. Jeon SA, Chang H, Yoon SY, Hwang N, Kim K, Yoon H, et al. *Effectiveness of Smartwatch Guidance for High-Quality Infant Cardiopulmonary Resuscitation: A Simulation Study*. Medicina. 2021 Feb 25;57(3):193.
15. Lu T-C, Chang Y-T, Ho T-W, Chen Y, Lee Y-T, Wang Y-S, et al. *Using a smartwatch with real-time feedback improves the delivery of high-quality cardiopulmonary resuscitation by healthcare professionals*. Resuscitation. 2019 Jul;140:16-22.
16. Edelson DP, Abella BS, Kramer-Johansen J, et al. *Association Between Chest Compression Interruptions and Clinical Outcomes of Ventricular Fibrillation Out-of-Hospital Cardiac Arrest*. Circulation. 2015 Aug 7;132:1030-7
17. Lee J, Song, Y, Oh J, Chee Y, Ahn C, Shin H, et al. *Smartwatch feedback device for high-quality chest compressions by a single rescuer during infant cardiac arrest: a randomized, controlled simulation study*. Eur J Emerg Med. 2018;00:00
18. Monsieurs KG, De Regge M, Vansteelandt K, De Smet J, Annaert E, Lemoyne S, Kalmar AF, Calle PA. *Excessive chest compression rate is associated with insufficient compression depth in prehospital cardiac arrest*. Resuscitation. 2012 Nov 1;83(11):1319-23.

19. Peberdy, M. A., Silver, A., & Ornato, J. P. (2009). *Effect of a feedback system on the quality of 2-minute chest compression-only cardiopulmonary resuscitation: a randomised crossover simulation study* [Internet]. *Int J Med Res*. 2019 Des 29;48(1). Available from:  
doi:10.1016/j.resuscitation.2009.07.003
20. Gruenerbl A, Pirkl G, Monger E, Gobbi M, Lukowicz P. *Smart-watch life saver: smart-watch interactive-feedback system for improving bystander CPR*. In: *Proceedings of the 2015 ACM International Symposium on Wearable Computers - ISWC '15* [Internet]. Osaka, Japan: ACM Press; 2015 [cited 2021 Dec 5]. p. 19–26. Available from:  
<http://dl.acm.org/citation.cfm?doi=2802083.2802086>
21. Manrique, G., González, A., Iguñiz, M. *et al. Quality of chest compressions during pediatric resuscitation with 15:2 and 30:2 compressions-to-ventilation ratio in a simulated scenario*. *Scientific Reports*. 2020 Apr 22;10(6828):2020.
22. Martin P, Theobald P, Kemp A, Maguire S, Maconochie I, Jones M. *Real-time feedback can improve infant manikin cardiopulmonary resuscitation by up to 79% – a randomised controlled trial*. *Resuscitation* 2013; 84:1125–1130.
23. Alkhafaji F, Khalid G, Al-Naji A, Hussein B, Chahl J. *Characterization of Infant Cardiopulmonary Resuscitation Delivery with Range Sensor Feedback on Performance*. *Appl Sci*. 2021 Oct 20;11:9813

## LAMPIRAN

**Tabel 1.** Pelaporan kata kunci pada setiap *database*

<i>Database</i>	<i>Keyword</i>
Google Scholar	"Smartwatch" AND ("Cardiopulmonary resuscitation" OR "CPR")
Scopus	TITLE-ABS-KEY ( "Smartwatch" AND ( "Cardiopulmonary resuscitation" OR "CPR" ) )
PubMed	Smartwatch AND (("Cardiopulmonary Resuscitation"[Mesh]) OR ("Advanced Cardiac Life Support"[Mesh]) OR ("CPR"[Text Word]))
Cochrane	Smartwatch in Title Abstract Keyword AND "cardiopulmonary resuscitation" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)
Science Direct	("Smartwatch" OR "Smart Devices") AND ("CPR" OR "Cardiopulmonary Resuscitation" OR "BLS" OR "Basic Life Support")
Wiley Online Library	"Smartwatch" AND ("Cardiopulmonary resuscitation" OR "CPR")

Tabel 2. Karakteristik Studi.

Penulis; tahun studi	Bentuk studi	Lokasi studi	Populasi			Teknik RJP	Resipien RJP	Utilisasi <i>smartwatch</i>	Hasil studi			
			Ukuran sampel	Karakteristik	Rata-rata usia (tahun)				Parameter (satuan)	Kelompok Intervensi	Kontrol	Nilai p
Ahn <i>et al.</i> , 2017	RCT	Korea Selatan	40	Kelompok menggunakan perangkat umpan-balik (n=20)  Kontrol (n=20)	19.0	RJP tanpa bantuan napas	Maneken pelatihan “SkillReporter”	<i>Smartwatch</i> yang dapat memberikan umpan balik visual mengenai kualitas RJP yaitu kecepatan RJP serta Lampu indikator berwarna	Persentase kompresi dada dengan kedalaman yang akurat (%)	64.6 ± 7.8	43.1 ± 28.3	0.020
								Kedalaman kompresi dada (mm)	53.1 ± 4.1	51.1 ± 7.7	0.915	
								Frekuensi kompresi	115.5 ± 8.2	115.2 ± 12.1	0.310	



								biru menunjukkan kedalaman RJP >6 cm, warna merah menunjukkan kedalaman RJP <5 cm, dan warna hijau bila kedalaman RJP 5-6 cm	dada(counts/min)			
									Persentase siklus RJP dengan dekompresi dada yang adekuat (%)	100.0 (99.3 - 100.0)	100.0 (99.5 - 100.0)	0.366
Choi <i>et al.</i> , 2021	RCT	Korea Selatan	130	Kelompok menggunakan perangkat umpan balik (n=65)  Kontrol	21.5	RJP tanpa bantuan napas	Manekin pelatihan "SkillReporter"	<i>Smartwatch Galaxy Watch</i> memberikan getaran pada frekuensi 110 bpm	Persentase kompresi dada dengan kedalaman yang akurat(%)	73.0 ± 28.8	72.0 ± 27.4	0.370
									Kedalaman	51.8 ± 3.4	52.9 ± 3.5	0.089

				(n=65)					kompresi dada (mm)			
									Frekuensi kompresi dada(kali/min)	109.0 ± 1.5	115.0 ± 3.7	<0.001
									Persentase kompresi dada dengan frekuensi yang akurat (%)	100.0 ± 0.0	96.0 ± 15.6	<0.001
Lee <i>et al.</i> , 2017	RCT	Korea Selatan	30	Kelompok menggunakan perangkat umpan-balik(n=15)  Kontrol(n=15)	26.2	teknik dua jari dengan <i>single rescuer</i>	Manekin pelatihan RJP pada anak	<i>Smartwatch</i> yang dapat memberitahukan kualitas kompresi dada dengan warna yaitu	Persentase kedalaman kompresi yang benar (%)	99 ± 2.2	83 ± 28.8	0.002
									Kecepatan kompresi dada (kali/menit)	108.4 ± 18.8	113.2 ± 18.0	0.482

								putih (apabila tidak ada pergerakan), merah (apabila kedalaman kurang dari 3.5 cm), hijau (apabila kedalaman kompresi 3.5-4.5 cm), dan biru (apabila kedalaman kompresi lebih dari 4.5 cm), serta adanya vibrasi yang mengarahkan	Kedalaman kompresi dada (mm)	41.2 ± 1.4	38.6 ± 2.6	0.004
									Persentase kompresi dada yang benar (%)	94 ± 28.1	90 ± 5.9	0.089

								kecepatan kompresi 110 kali per menit				
Lu <i>et al.</i> , 2019	RCT	Taiwan	80 tenaga kesehatan dengan sertifikasi ACLS	Kelompok menggunakan perangkat umpan-balik (n=40) Kontrol(n=40)	30.0	RJP dengan bantuan nafas (30:2)	Manekin	<i>Smartwatch</i> ASUS ZenWatch 2 model WI501Q yang dikembangkan menggunakan sensor yang memberikan estimasi kedalaman dan kecepatan kompresi dada pada layar dengan kecepatan 5-Hz	Kecepatan kompresi dada(kali/min)	112.0 ± 3.5	129.1 ± 14.9	<0.001
									Kedalaman kompresi dada (mm)	50.9 ± 6.6	39.0 ± 8.7	<0.001
									Persentase CPR dengan kualitas tinggi (%)	39.4 ± 17.0	0.0 [0.0-0.0]	<0.001
									Jumlah partisipan yang mendapatkan peringatan karena terlupa	1 dari 40	11 dari 40	<0.001

								refresh rate, menunjukkan layar berwarna hijau muda apabila kedalaman dan kecepatan sesuai dengan standar CPR berkualitas tinggi atau merah apabila tidak sesuai standar, dan menyediakan audio umpan balik yang mengucap	untuk memberikan bantuan pernapasan			
--	--	--	--	--	--	--	--	---	-------------------------------------	--	--	--

								kan perintah lisan seperti <i>push faster</i> atau <i>push harder</i> setiap 3 detik sesuai dengan estimasi kompresi dan kedalaman				
Gruen erbl <i>et al.</i> , 2015	<i>Cross over trial</i>	Jerman	41	Populasi tanpa <i>background</i> tenaga kesehatan/  CPR tanpa tambahan data (n=40)	37 $\pm$ 13 tahun	5 kali 30/2 CPR pada masing-masing dari modalitas CPR tanpa tambaha	Manekin <i>training</i> 'Little Anne' yang dilengkapi CPR-meter (QPCR)	<i>Smartwatch</i> yang dapat memberitahukan kualitas kompresi melalui warna (hijau jika 50-60mm,	Persentase waktu partisipan mencapai CPR frekuensi ideal 100-120 bpm[% (SD)]	61.31 (29.79 )	19.78 (33.7)	

				CPR dengan <i>smartwatch</i> (n=41)		n data atau CPR dengan <i>smartwatch</i> .		kuning bila terlalu kuat >60 mm, merah jika terlalu lemah), dan jumlah kompresi tersisa yang harus dilakukan untuk mencapai 30 kompresi				
									Persentase waktu partisipan mencapai kedalaman CPR ideal 50-60mm [% (SD)]	65.01 (23.87)	48.5% (25.8)	
									Persentase waktu partisipan mencapai CPR ideal [% (SD)]	52.14 (23.86)	18.14 (24.73)	
									Persentase partisipan merasa lebih	89%	N/A	N/A

									aman dalam melakukan CPR (%)			
									Persentase partisipan merasa melakukan CPR lebih baik (%)	92	N/A	N/A
Jeon <i>et al.</i> , 2021	<i>Crossover RCT</i>	Korea Selatan	36	Partisipan yang direkrut melalui pengumuman karyawan, termasuk profesional kesehatan, yang tidak memiliki masalah	<i>Smartwatch</i> : 28.5 (25-30) Kontrol : 27.5 (25-31)	2 menit kompresi dengan teknik 2 jari selama 2 menit, istirahat selama 2 menit, dan teknik <i>two-thumb</i>	Manekin bayi 'Laerdal Resusci Baby'	<i>Smartwatch Samsung Galaxy Gear S3</i> dengan aplikasi metronom yang memberikan vibrasi 110 kali/menit	Jumlah total kompresi dada	15,585	16,212	N/A
									Persentase kompresi dada optimal [Jumlah (%)]	11,081 (71.1)	9630 (59.4)	<0.001
									Durasi kompresi dada	550.8 (54.8)	529.9 (68.4)	<0.001



				muskuloskeletal.		<i>encircling hands</i> selama 2 menit.			(milidetik (SD))			
				Intervensi (n=18) Kontrol (n=18)					Perbedaan absolut kompresi dada dari ideal 220 kali	1.98	6.59	

SD, standar deviasi

**Tabel 3.** Penilaian kualitas studi dengan *Cochrane RoB 2.0*  
**Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process**

Signalling questions	Response options	Gruenerbl <i>et al.</i> ; 2015	Jeon <i>et al.</i> ;2021	Lee <i>et al.</i> ;2017	Lu <i>et al.</i> ;2019	Ahn <i>et al.</i> ;2017	Choi <i>et al.</i> ;2021
1.1 Was the allocation sequence random?	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI	PN	<u>Y</u>	<u>Y</u>	<u>Y</u>	<u>Y</u>	<u>Y</u>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI	<u>PY</u>	<u>PY</u>	<u>Y</u>	<u>Y</u>	<u>Y</u>	<u>PY</u>
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Y / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI	<u>PN</u>	<u>PN</u>	<u>N</u>	<u>N</u>	<u>N</u>	<u>N</u>
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns	Some concerns	Low	Low	Low	Low	Low

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Response options	Gruenerbl <i>et al.</i> ;2015	Jeon <i>et al.</i> ;2021	Lee <i>et al.</i> ;2017	Lu <i>et al.</i> ;2019	Ahn <i>et al.</i> ;2017	Choi <i>et al.</i> ;2021
----------------------	------------------	-------------------------------	--------------------------	-------------------------	------------------------	-------------------------	--------------------------

<b>2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?</b>	<u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI	PY	PY	PY	PY	PY	PY
<b>2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?</b>	<u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI	PY	PY	PY	PY	<u>N</u>	PY
<b>2.3. <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?</b>	NA / <u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI	<u>PN</u>	<u>PN</u>	<u>PN</u>	<u>PN</u>	<u>N</u>	<u>PN</u>
<b>2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?</b>	NA / <u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>2.5. <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviations from intended intervention balanced between groups?</b>	NA / <u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?</b>	<u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI	<u>PY</u>	<u>PY</u>	<u>PY</u>	<u>PY</u>	<u>PY</u>	<u>PY</u>
<b>2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?</b>	NA / <u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Risk-of-bias judgement</b>	Low / High / Some concerns	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Response options	Gruenerbl <i>et al.</i> ;2015	Jeon <i>et al.</i> ;2021	Lee <i>et al.</i> ;2017	Lu <i>et al.</i> ;2019	Ahn <i>et al.</i> ;2017	Choi <i>et al.</i> ;2021
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	<u>Y</u> / PY / PN / N / NI	PN	<u>PY</u>	<u>Y</u>	<u>PY</u>	<u>Y</u>	<u>Y</u>
3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?</u>	NA / <u>Y</u> / PY / PN / N	<u>PY</u>	NA	NA	NA	NA	NA
3.3 <u>If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?</u>	NA / Y / PY / <u>PN / N / NI</u>	NA	NA	NA	NA	NA	NA
3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?</u>	NA / Y / PY / <u>PN / N / NI</u>	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Response options	Gruenerbl <i>et al.</i> ;2015	Jeon <i>et al.</i> ;2021	Lee <i>et al.</i> ;2017	Lu <i>et al.</i> ;2019	Ahn <i>et al.</i> ;2017	Choi <i>et al.</i> ;2021
----------------------	------------------	-------------------------------	--------------------------	-------------------------	------------------------	-------------------------	--------------------------

<b>4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?</b>	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI	<u>N</u>	<u>N</u>	<u>N</u>	<u>N</u>	<u>N</u>	<u>N</u>
<b>4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?</b>	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI	<u>N</u>	<u>N</u>	<u>N</u>	<u>N</u>	<u>N</u>	<u>N</u>
<b>4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?</b>	NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI	NA	NA	NA	NA	<u>N</u>	<u>N</u>
<b>4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?</b>	NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?</b>	NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Risk-of-bias judgement</b>	Low / High / Some concerns	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

<b>Signalling questions</b>	<b>Response options</b>	<b>Gruenerbl et al. ;2015</b>	<b>Jeon et al. ;2021</b>	<b>Lee et al. ;2017</b>	<b>Lu et al. ;2019</b>	<b>Ahn et al. ;2017</b>	<b>Choi et al. ;2021</b>
<b>5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified</b>	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI	<u>PY</u>	<u>PY</u>	<u>PY</u>	<u>PY</u>	<u>PY</u>	<u>PY</u>

analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?							
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...							
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI	<u>PN</u>	<u>PN</u>	<u>PN</u>	<u>PN</u>	<u>PN</u>	<u>PN</u>
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI	<u>PN</u>	<u>PN</u>	<u>PN</u>	<u>PN</u>	<u>PN</u>	<u>PN</u>
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Overall risk of bias

		<b>Gruenerbl <i>et al.</i> ;2015</b>	<b>Jeon <i>et al.</i> ;2021</b>	<b>Lee <i>et al.</i> ;2017</b>	<b>Lu <i>et al.</i> ;2019</b>	<b>Ahn <i>et al.</i> ;2017</b>	<b>Choi <i>et al.</i> ;2021</b>
--	--	--------------------------------------	---------------------------------	--------------------------------	-------------------------------	--------------------------------	---------------------------------

<b>Risk-of-bias judgement</b>	Low / High / Some concerns	Some concerns	Low	Low	Low	Low	Low
-------------------------------	----------------------------	---------------	-----	-----	-----	-----	-----

# POTENSI CTPF PADA *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* DALAM PENGEMBANGAN CTPF-INHIBITOR SEBAGAI INOVASI TERAPI TARGET MUTAKHIR PADA PENGOBATAN TB MDR/XDR

Alfi Rahmatika<sup>1</sup>, Muhammad Mufaiduddin<sup>2</sup>, Innelya<sup>3</sup>  
Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro,  
Semarang

## ABSTRAK

### Korespondensi:

Alfi Rahmatika

### Email

### Korespondensi:

alfirahmatika@g  
mail.com

### Riwayat Artikel

Diterima: 09 – 05  
– 2022

Selesai revisi: 02  
– 06 – 2022

### DOI :

10.53366/jimki.v1  
0i.523

**Pendahuluan:** Tuberkulosis (TB) menjadi salah satu penyebab utama kematian di dunia dengan jumlah penderita mencapai jutaan orang setiap tahunnya. TB disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Terjadinya mutasi pada *M. tuberculosis* yang menyebabkan resistensi terhadap obat anti tuberkulosis (OAT) merupakan krisis kesehatan pada pengobatan TB. Resistensi OAT terdiri dari TB *multi drug resistance* (MDR) dan TB *extensive drug resistance* (XDR). Kejadian TB MDR/XDR mengalami peningkatan pesat di dunia dengan total penderita TB MDR mencapai lebih dari 480 ribu setiap tahunnya dan 9% diantaranya berkembang menjadi TB XDR. Oleh karena itu, perlu dilakukan pengembangan target terapi baru untuk mengurangi angka kejadian TB MDR/XDR. CtpF pada *M. tuberculosis* merupakan inovasi target terapi terbaru karena berperan penting dalam homeostasis bakteri *M. tuberculosis*.

**Metode:** Studi ini dibuat dengan metode literatur review yaitu narrative review dengan menggunakan empat sumber publikasi dan beberapa kata kunci. Sebanyak 88 kepustakaan berupa jurnal dan *guidelines* nasional dan internasional yang memenuhi kriteria inklusi digunakan dalam pembuatan tinjauan ini.

**Pembahasan:** CtpF pada *M. tuberculosis* merupakan jenis *P-type ATPase* yang mentransportasikan ion  $Ca^{2+}$  dan berperan dalam merespon kondisi stress intrafagosomal sehingga berperan penting untuk kelangsungan hidup bakteri. Penghambatan pada CtpF dapat membuat *M. tuberculosis* kehilangan homeostasis  $Ca^{2+}$  dan tidak mampu menjalankan berbagai proses biomolekuler serta kehilangan mekanisme pertahanan terhadap kondisi stress sehingga bakteri mati dan replikasi terhenti. Selain itu, CtpF juga menunjukkan kemampuan mutasi yang sangat rendah. Hal ini membuat CtpF menjadi target terapi yang tidak rentan untuk mengalami resisten.

**Simpulan:** Kandidat CtpF- inhibitor berpotensi dikembangkan sebagai terapi target mutakhir dalam pengobatan TB MDR/XDR.

**Kata Kunci:** CtpF, *Mycobacterium tuberculosis*, P-type ATPase, TB MDR, TB XDR



## The Potency of CtpF in *Mycobacterium tuberculosis* in The Development of CtpF-Inhibitors as Innovative Target Therapy in MDR/DR TB Treatment

### ABSTRACT

**Background:** Tuberculosis (TB) is one of the major causes of death in the world with the number of cases reaching millions every year. TB is caused by *Mycobacterium tuberculosis*. The occurrence of mutations in *M. tuberculosis* that cause resistance to anti-tuberculosis drugs has become a health crisis in TB treatment. Drug resistance in TB consists of MDR TB and XDR TB. The incidence of MDR/XDR TB has increased rapidly in the world with total MDR TB cases reaching more than 480 thousand each year and 9% of those develop into XDR TB. Therefore, it is requisite to develop new therapeutic targets to reduce the prevalence of MDR/XDR TB. CtpF in *M. Tuberculosis* is the latest innovative therapeutic target in making a new anti-tuberculosis drug because it plays important role in *M. tuberculosis* homeostasis.

**Methods:** This study was made using narrative review method with four sources of publication and several keywords. Overall, 88 pieces of literature that meet the inclusion criteria were used.

**Discussion:** CtpF is a type of P-type ATPase that transports  $Ca^{2+}$  ions and plays important role in responding to intraphagosomal stress conditions that are important for bacterial survival. Inhibition of CtpF can pull down  $Ca^{2+}$  homeostasis in *M. tuberculosis* so that it is unable to carry out various biomolecular processes and lose defense mechanisms against stress conditions. In addition, CtpF also has a very low mutation ability. This makes CtpF a druggable target for designing new anti-tuberculosis therapy that is not susceptible to resistance.

**Conclusion:** CtpF-inhibitor candidates have the potential to be developed as the latest target therapy in the treatment of MDR / XDR TB.

**Keywords:** CtpF, MDR TB, *Mycobacterium tuberculosis*, P-type ATPases, XDR TB

### 1. PENDAHULUAN

Penyakit tuberkulosis (TB) menjadi salah satu dari 10 penyebab utama kematian di dunia dengan jumlah penderita mencapai jutaan orang di tiap tahunnya. Menurut data dari *World Health Organization* (WHO), terdapat 10 juta kasus TB baru di dunia pada tahun 2017 dan

1.6 juta diantaranya mengalami kematian.<sup>[1]</sup> Asia Tenggara menyumbang angka morbiditas dan mortalitas terbanyak untuk TB, termasuk Indonesia. Indonesia menempati 3 besar negara dengan angka penderita TB terbanyak di dunia dan termasuk dalam *high burden countries*.<sup>[1]</sup> Pada tahun 2017, terdapat 420 ribu kasus TB

baru dan 116 ribu kematian akibat TB yang dilaporkan di Indonesia.<sup>[1,2]</sup> Hal ini terkait dengan kepadatan penduduk dan rendahnya tingkat kesadaran masyarakat akan penyakit ini.<sup>[3]</sup> Angka morbiditas dan mortalitas TB yang masih tinggi membuat penyakit ini masih menjadi krisis kesehatan, baik di dunia maupun di Indonesia. Selain itu, tingginya angka morbiditas TB juga menjadi beban ekonomi bagi negara.<sup>[4]</sup> TB merupakan penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini berbentuk basil dan bersifat tahan asam sehingga disebut juga sebagai Batang Tahan Asam (BTA).<sup>[5]</sup> Tingginya angka morbiditas TB diduga karena penyakit ini dapat menyerang segala usia, jenis kelamin dan juga etnis apapun.<sup>[6]</sup> Selain itu, hal ini juga didukung oleh mudahnya penularan penyakit ini. TB dapat menyebar dari orang ke orang lewat udara. Saat pasien TB batuk, bersin, tertawa, atau meludah, *M. tuberculosis* akan keluar ke udara. Bakteri ini lalu terhirup dan paling sering menginfeksi organ paru atau yang disebut TB pulmonal. Selain organ paru, TB juga dapat menginfeksi organ tubuh yang lain, seperti otak, ginjal, saluran cerna, tulang, kelenjar getah bening dan lainnya atau yang disebut dengan TB ekstrapulmonal.<sup>[5]</sup> Seseorang hanya perlu sedikit eksposur *M. tuberculosis* untuk terinfeksi. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa sekitar 5-10% orang yang terinfeksi *M. tuberculosis* akan mengalami penyakit TB selama hidupnya.<sup>[1]</sup> Untuk itu, diagnosis dini dan pengobatan yang adekuat bagi pasien yang terinfeksi TB perlu dilakukan untuk mengurangi

penularan *M. tuberculosis* sekaligus untuk mencapai eliminasi penyakit.<sup>[7]</sup>

Saat ini, pengobatan TB dilakukan dengan menggunakan Obat Anti Tuberkulosis (OAT). Pengobatan yang adekuat harus memenuhi prinsip pengobatan yang meliputi pemberian bentuk paduan OAT mengandung minimal 4 macam obat untuk mencegah terjadinya resistensi, diberikan dalam dosis tepat, ditelan secara teratur, dan diawasi secara langsung oleh PMO (Pengawas Menelan Obat) sampai selesai pengobatan.<sup>[8]</sup> Pengobatan TB dengan OAT terbagi menjadi 2 fase, yaitu fase intensif selama 2 bulan dan fase lanjutan selama 4 bulan setelahnya, sebagai pengobatan yang adekuat untuk mencegah kekambuhan.<sup>[9]</sup> Kemasan OAT terbagi menjadi 2, yaitu OAT tunggal (lepasan) dan kombinasi dosis tetap (KDT). OAT tunggal terdiri dari obat yang disajikan terpisah, masing-masing dari *isoniazid*, *rifampicin*, *pyrazinamide*, dan *ethambutol*. Sedangkan KDT merupakan kombinasi 3 atau 4 obat dalam 1 tablet.<sup>[11]</sup> Pada tahun 1993, WHO dan *International Union Against Lung Disease* (IUALD) merekomendasikan untuk menggunakan KDT karena dapat mempermudah dan memperkecil jumlah serta macam OAT yang dikonsumsi sehingga diharapkan dapat mengurangi resistensi terhadap OAT.<sup>[1]</sup>

Terjadinya resistensi *M. tuberculosis* terhadap OAT merupakan krisis kesehatan yang ditemukan pada pengobatan TB. Resistensi merupakan keadaan dimana OAT tidak mampu membunuh bakteri *M. tuberculosis*.<sup>[12]</sup> Resistensi *M. tuberculosis*

biasanya meliputi beberapa jenis obat yang termasuk dalam obat lini pertama. Salah satu jenis resistensi pada TB meliputi TB MDR (*Multidrug-Resistant Tuberculosis*) atau resistensi terhadap obat ganda.<sup>[13]</sup> TB MDR merupakan resistensi terhadap 2 jenis OAT lini pertama, yaitu *isoniazid* dan *rifampicin*.<sup>[14]</sup> Jenis resistensi lain meliputi TB XDR (*Extensively Drug Resistant Tuberculosis*) yang merupakan MDR ditambah resistensi terhadap golongan obat florokuinolon atau florokuinolon ditambah linezolid atau florokuinolon ditambah bedaquiline atau linezolid ditambah bedaquiline.<sup>[15]</sup> Saat ini, kejadian resistensi OAT meningkat pesat di seluruh dunia. 3,5% dari kasus TB baru dan 18% dari kasus TB dalam pengobatan merupakan kasus MDR/XDR-TB.<sup>[1]</sup> Data dari WHO menunjukkan jumlah kejadian TB MDR sebesar lebih dari 480 ribu di tiap tahunnya di dunia dan 9% diantaranya berkembang menjadi TB XDR dikemudian hari.<sup>[1]</sup> Padahal, pengobatan TB MDR/XDR lebih rumit bila dibandingkan dengan TB biasa.<sup>[16]</sup> WHO melaporkan bahwa pada tahun 2017, hanya sekitar 55% saja penderita TB MDR/XDR yang dapat diobati.<sup>[1]</sup> Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pengobatan TB resisten obat membutuhkan waktu yang lebih lama, paduan pengobatan yang lebih rumit, rejimen obat yang lebih mahal, lebih toksik, dan *evidence-based* pengobatan yang tergolong masih rendah.<sup>[17]</sup> Penelitian lain berdesain *cohort* menunjukkan bahwa 50% pasien TB MDR yang menerima pengobatan jangka panjang mengalami efek samping obat yang berat.<sup>[1]</sup> Apabila kejadian TB MDR/XDR semakin meningkat, maka keadaan ini nantinya dapat

menyebabkan terjadinya epidemi kasus TB yang sulit ditangani dan memperbesar risiko kematian pada penderita TB yang resisten.

Penyebab utama timbulnya resistensi terhadap OAT adalah pengobatan yang tidak adekuat (*secondary drug resistant*), dimana pemakaian OAT tidak sesuai dengan aturannya, baik dari segi dosis, cara pemakaian maupun durasi pemakaian obat.<sup>[14]</sup> Namun, resistensi terhadap OAT juga bisa terjadi secara langsung jika penderita tertular oleh bakteri *M. tuberculosis* yang sudah resisten dari penderita TB (*primary drug resistant*). Resistensi terhadap OAT biasanya dapat terjadi akibat mutasi yang dialami *M. tuberculosis*.<sup>[18]</sup> Mutasi ini terjadi karena pengaruh pengobatan yang tidak adekuat membunuh seluruh *M. tuberculosis* yang ada sehingga bakteri yang bertahan hidup dapat mengalami mutasi. Bahkan, *M. tuberculosis* yang mengalami mutasi ini menjadi semakin virulen. Mutasi ini terjadi pada tingkat gen yang akan mengkode enzim yang sebelumnya menjadi target OAT, sehingga OAT yang sebelumnya digunakan tidak dapat mengganggu kerja enzim *M. tuberculosis* yang menjadi target pengobatan.<sup>[14]</sup> Oleh karena itu, perlu dilakukan pengembangan terapi untuk mengurangi peningkatan kejadian TB MDR/XDR. Berangkat dari ketidakefektifan target terapi pada pengobatan *M. Tuberculosis* yang bermutasi sehingga menyebabkan resistensi, penulis meninjau potensi target terapi yang lebih mutakhir dalam pengobatan TB resistensi obat. Penulis menggunakan CtpF-*inhibitor* sebagai inovasi terapi target terbaru dalam pengobatan TB MDR/XDR.

Sebelumnya, *P-type ATPase* dianggap sebagai target pengobatan yang menarik karena memiliki peran penting dalam homeostasis ion dan kelangsungan hidup bakteri.<sup>[19]</sup> *P-type ATPase* adalah transporter ion yang bergantung pada ATP.<sup>[20]</sup> Dalam hal ini, CtpF pada plasma membran *M. Tuberculosis* (CtpF Mtb) merupakan salah satu tipe *P-type ATPase* yang mentransportasikan ion  $\text{Ca}^{2+}$  dan berperan dalam merespon kondisi stres intrafasosomal, termasuk stres oksidatif, nitrit oksida dan keadaan hipoksia.<sup>[21]</sup> *P-type ATPase* telah berhasil digunakan sebagai target dari senyawa antimikroba, misalnya pada antimalaria artemisin, yang menghambat PfATP6, sebuah  $\text{Ca}^{2+}$  *P-type ATPase* retikulum sarko-endoplasma (SERCA) pada *Plasmodium falciparum*.<sup>[22]</sup> Penelitian lain menunjukkan *Thapsigargin* berhasil menghambat replikasi *Newcastle disease virus* (NDV) dan *Peste des petits ruminants virus* (PPRV) dengan menghambat SERCA.<sup>[23]</sup> SERCA merupakan homolog CtpF Mtb pada organisme eukariotik yang lebih tinggi.<sup>[24]</sup> Dari kedua sudut pandang tersebut, *P-type ATPase* dapat menjadi target baru dalam merancang OAT pada pengobatan TB MDR/XDR. Adapun tujuan dari peninjauan CtpF Mtb sebagai inovasi target terapi baru pada pengobatan TB MDR/XDR nantinya diharapkan dapat dikembangkan untuk mengurangi kejadian TB MDR/XDR sekaligus menurunkan kematian akibat TB resistensi tersebut.

## 2. METODE

Penulis menggunakan metode literatur review yaitu narrative review

pada pembuatan tinjauan. Sumber data yang digunakan dalam pembuatan tinjauan meliputi *Pubmed*, *Science Direct*, *Google Scholar*, dan *Research gate*. Pencarian terbatas pada jurnal dan *guidelines* yang dipublikasikan pada tahun 2011–2020. Total kepustakaan yang digunakan adalah 88. Adapun kriteria inklusi untuk jurnal yang digunakan sebagai sumber data meliputi jurnal yang diterbitkan dalam kurun waktu 10 tahun terakhir, memiliki bahasan yang relevan terhadap topik tinjauan ini, dan memiliki kesesuaian antara tujuan penelitian dan kesimpulan jurnal tersebut. Sedangkan untuk kriteria eksklusi jurnal yang digunakan sebagai sumber data apabila tidak memenuhi kriteria inklusi. Penulis kemudian menganalisis jurnal-jurnal yang memenuhi kriteria inklusi tersebut dan membuat kesimpulan di akhir tinjauan. Kata kunci yang digunakan dalam pembuatan tinjauan pustaka ini adalah *Mycobacterium tuberculosis*, *MDR TB*, *XDR TB*, *P-type ATPases*, dan *CtpF*.

## 3. PEMBAHASAN

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit infeksi menular kronis yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, yang dapat menyerang berbagai organ, terutama organ paru.<sup>[25]</sup> Penyakit TB yang tidak diobati atau pengobatan yang tidak tuntas dapat menimbulkan berbagai komplikasi hingga kematian. Kurangnya vaksin yang efektif, lamanya pengobatan, mahalanya rejimen obat, terbatasnya alat diagnostik di negara-negara endemik TB, kurangnya langkah-langkah yang efektif dalam pengendalian TB serta kurangnya kesadaran masyarakat mengenai TB dapat mengakibatkan timbulnya TB sebagai pandemi global.<sup>[26]</sup>

Meskipun TB merupakan penyakit menular yang dapat diobati, nyatanya angka mortalitas akibat TB masih tinggi dan menduduki 10 besar penyakit dengan angka kematian tertinggi di dunia. Hal ini selaras dengan data WHO yang menunjukkan total kematian akibat TB sebanyak 1.6 juta pada tahun 2017.<sup>[1]</sup> Salah satu alasan utama terjadinya hal tersebut adalah adanya peningkatan kejadian resistensi TB terhadap obat anti tuberculosis (OAT).<sup>[12,27]</sup> Salah satu jenis TB resisten obat diantaranya adalah TB MDR dan TB XDR. TB MDR (*Multidrug- Resistant Tuberculosis*) adalah keadaan dimana bakteri *M. tuberculosis* tidak dapat lagi dibunuh atau resisten terhadap minimal 2 OAT lini pertama yang paling poten, yaitu *isoniazid* dan *rifampicin* secara bersama-sama atau disertai resisten terhadap OAT lini pertama lainnya seperti *ethambutol*, *streptomycin* dan *pyrazinamide*.<sup>[9,12,28]</sup> Sedangkan TB XDR (*Extensively Drug Resistant Tuberculosis*) adalah TB MDR disertai dengan resistensi terhadap golongan obat florokuinolon atau florokuinolon ditambah linezolid atau florokuinolon ditambah bedaquiline atau linezolid ditambah bedaquiline.<sup>[12,27]</sup> Kejadian TB MDR/XDR semakin meningkat di tiap tahunnya. Data dari WHO menunjukkan jumlah kejadian TB MDR sebesar lebih dari 480 ribu di tiap tahunnya di dunia dan 9% diantaranya berkembang menjadi TB XDR di kemudian hari.<sup>[1]</sup>

Pengobatan TB MDR/XDR lebih sulit dibandingkan dengan pengobatan TB biasa.<sup>[29]</sup> Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, pengobatan TB resisten obat membutuhkan waktu yang lebih lama, yaitu sekitar 18-24 bulan.<sup>[9]</sup> Selain itu, pengobatan TB MDR/XDR memiliki

pilihan obat yang lebih sedikit, dengan harga obat-obatan yang lebih mahal (sekitar 100 kali lipat dibanding pengobatan TB biasa), panduan pengobatan yang lebih rumit, dan efek samping pengobatannya juga lebih berat.<sup>[4,17]</sup> Pedoman pengobatan TB MDR/XDR yang banyak digunakan saat ini di seluruh dunia adalah pengobatan sesuai Menurut *WHO-Consolidated Guidelines on Tuberculosis* tahun 2020, pengobatan TB MDR/XDR dibagi menjadi 3 kelompok berdasarkan potensi dan efikasi obat penanganan TB MDR/XDR. Kelompok A, meliputi levofloxacin atau moxifloxacin, bedaquiline, linezolid. Kelompok B meliputi obat clofazimine, cycloserine atau terizidone. Sedangkan kelompok C regimen obat meliputi ethambutol, delamanid, pyrazinamide, impenem-cilastatin atau meropenem, amikacin atau streptomycin, ethionamide atau prothionamide, dan *p-aminosalicylic acid*.<sup>[30,31]</sup>

Pengobatan TB MDR/XDR yang saat ini tersedia ternyata tidak memberikan hasil yang signifikan dan tuntas.<sup>[17]</sup> Penelitian *cohort* pada tahun 2009 di 107 negara yang mengobati TB MDR sesuai PMDT 2008 mendapatkan hasil yang tidak memuaskan dengan angka keberhasilan tertinggi hanya mencapai 58%, yaitu di kawasan Mediterania timur. Pada penelitian tersebut juga didapatkan angka kematian sebesar 12-19% selama masa pengobatan TB MDR sesuai pedoman PDMT 2008. Secara keseluruhan dari penelitian tersebut didapati angka kesuksesan pengobatan hanya 48%, angka putus berobat 28%, dan kegagalan pengobatan 10%.<sup>[1,30,31]</sup> Penelitian lain yang dilakukan oleh Chiang dkk pada tahun 2013 mempermasalahkan terlalu panjangnya jangka waktu

pengobatan dari paduan yang direkomendasikan oleh WHO dengan total lama pengobatan minimal 20 bulan. [31,32] Hasil *cohort* dari penelitian tersebut mendapati bahwa sekitar 20-50% pasien TB MDR yang diobati dengan jangka panjang terpapar efek samping obat yang berat. [30,33] Oleh karena itu, saat ini terus dilakukan pembaharuan dan penelitian untuk menemukan OAT terbaru yang efektif dan efisien dalam pengobatan TB MDR/XDR.

Resistensi *M. tuberculosis* terhadap OAT dapat terjadi baik pada OAT lini pertama maupun lini kedua. [34] Resistensi terhadap OAT ini pada umumnya terjadi akibat mutasi bakteri tersebut pada tingkat gen. Gen yang mengalami mutasi ini berperan untuk mengkode enzim yang menjadi target OAT sehingga OAT tidak dapat membunuh *M. Tuberculosis* yang bermutasi.

**Tabel 1.** Gen dan protein yang terlibat dalam resistensi anti tuberkulosis

<i>Anti Tuberculosis Drug</i>	<i>Gene Mutated</i>	<i>% of Mutation</i>	<i>Product of that Gene</i>
		40	Catalase
<i>Isoniazid</i>	KatG	-	se- peroxidase
		60	
		15	Reductase
<i>Isoniazid</i>	InhA	-	analog
		43	
		%	
			Hydroperoxidase
<i>Isoniazid</i>	ahpC	10	dase
		%	reductase
<i>Isoniazid</i>	kasA	U	Carrier protein
		nk	

		no	synthase
		wn	
		>9	Subunit RNA
<i>Rifampicin</i>	rpoB	6	polym
		%	erase
		72	
<i>Pyrazinamide</i>	pncA	-	Pyrazinamide
		97	
		%	ase
		47	Arabinosyl
<i>Ethambutol</i>	embB	-	transfe
		65	rase
		%	Ribosomal
		70	protein
<i>Streptomycin</i>	rpsL	%	S12
			16S
<i>Streptomycin</i>	Rrs	70	Rna
		%	DNA
		75	gyrase
<i>Floroquinolones</i>	gyrA	-	A
		94	subunit
		%	t

*Isoniazid* bersifat bakterisidal dengan membunuh bakteri *M. tuberculosis* yang sedang aktif bermultiplikasi. [35] *Isoniazid* akan dirubah menjadi metabolit aktif di dalam sel agar menjadi substansi toksik untuk sel mikobakterial. [36] *Isoniazid* akan diubah oleh enzim katalase-peroksidase menjadi bentuk aktif KatG dimana enzim ini dikode oleh gen katG. Bentuk aktif tersebut akan bereaksi dengan *Nicotinamide adenine dinucleotide* (NADH) yang merupakan suatu kofaktor yang terikat pada enzim InhA yang dikode gen InhA dan membentuk ikatan kovalen INH-NAD. Ikatan ini nantinya akan mengambat sintesis asam mikolat yang merupakan salah satu bahan utama membentuk dinding sel *M. tuberculosis*. Selain itu, *isoniazid* juga berperan dalam

mengaktifkan gen *kasA* untuk mengkode enzim yang dapat menyebabkan terjadinya elongasi dari asam lemak intermediet sebagai bahan pembentuk dinding sel. Adanya mutasi pada gen *KatG*, *inhA* dan *kasA* membuat *isoniazid* kehilangan target terapinya dan terjadi resistensi.<sup>[37]</sup>

Selanjutnya *rifampicin*, OAT yang bekerja dengan menghambat sintesis asam nukleat dengan target utama *RNA polymerase*.<sup>[38]</sup> Penghambatan *RNA polymerase* akan menghambat proses transkripsi yang berakibat pada kematian *M. tuberculosis*. *RNA polymerase* dibentuk oleh 4 subunit yang masing-masing dikode oleh gen *rpo A*, *rpoB*, *rpoC* dan *rpoD*. *Rifampicin* akan terikat secara spesifik dengan subunit  $\beta$  yang dikode oleh gen *rpo B*. Mutasi pada gen *rpo B* akan menyebabkan perubahan konformasi pada target kerja *rifampicin*, yaitu tempat ikatan pada subunit  $\beta$ .<sup>[39]</sup> Hal ini yang menyebabkan resistensi terhadap obat *rifampicin*.

OAT lainnya yaitu *pyrazinamide* yang membunuh *M. tuberculosis* dalam keadaan semi dorman. Target utama *pyrazinamide* adalah enzim yang berperan dalam sintesis asam lemak.<sup>[40]</sup> *Pyrazinamide* akan diubah ke bentuk aktif *pyrazinoic acid* yang dikonversi oleh enzim *pyrazinamidase*. Enzim ini dihasilkan oleh fagolisosom *M. tuberculosis* yang dikode oleh gen *pncA*. Penumpukan *pyrazinoic acid* dalam sitoplasma *M. tuberculosis* akan menyebabkan penurunan pH intrasel dan mengganggu sintesis asam lemak pada bakteri tersebut. Adanya mutasi pada gen *pncA* membuat enzim *pyrazinamidase* tidak dapat mengkonversi *pyrazinamide* kedalam

bentuk aktif sehingga tidak dapat bekerja dan menjadi resisten.<sup>[41]</sup>

Kemudian OAT lain, yaitu *ethambutol*. *Ethambutol* merupakan OAT spektrum luas yang pemberiannya harus digabung dengan OAT lainnya untuk dapat membunuh *M. tuberculosis* secara menyeluruh.<sup>[42]</sup> Target kerja utama dari *ethambutol* adalah enzim *arabinosyl transferase* yang dikode oleh gen *embA*, *embB* dan *embC*. Enzim ini terlibat dalam proses pembentukan arabinan, salah satu komponen arabinogalaktan dinding sel *M. tuberculosis*, sehingga nantinya terbentuk ikatan antara asam mikolat dan gugus D-arabinose dari arabinogalaktan. *Ethambutol* bekerja dengan membentuk ikatan bersama enzim *arabinosyl transferase* sehingga tidak terbentuk ikatan asam mikolat dan arabinogalaktan pada dinding sel. Hal ini mengakibatkan terjadinya permeabilitas dinding sel yang akan memudahkan masuknya OAT lain.<sup>[43]</sup> Terjadinya mutasi pada lokus gen *embB* akan menyebabkan perubahan target kerja dari *ethambutol*, sehingga terjadi resistensi.<sup>[44]</sup>

OAT lini pertama lainnya meliputi *streptomycin*. *Streptomycin* merupakan OAT golongan aminoglikosida. *Streptomycin* bekerja dengan target utama pada tingkat ribosom.<sup>[45]</sup> Dalam hal ini yang berperan adalah gen *rrs* yang mengkode 16S rRNA dan gen *rpsL* yang mengkode S12 ribosom. Interaksi *streptomycin* dengan 16S rRNA dan S12 ribosom akan menyebabkan terjadinya perubahan pada ribosom dan *misreading* pada mRNA sehingga proses sintesis protein terganggu. Namun, mutasi yang terjadi pada gen *rpsL* dan gen *rrs* dapat mempengaruhi struktur 16S rRNA dan S12 ribosom sehingga

terjadi resistensi terhadap *streptomycin*.<sup>[46]</sup>

Kejadian resistensi OAT dilatarbelakangi oleh mutasi gen pada *M. tuberculosis* yang mengakibatkan perubahan target kerja dari OAT yang sebelumnya sudah tersedia.<sup>[14,47]</sup>

Untuk itu, diperlukan OAT dengan target kerja yang berbeda dari OAT sebelumnya dan tidak mudah mengalami mutasi untuk mengatasi kejadian resistensi tersebut. Sebuah penelitian membuktikan bahwa *P-type ATPase* dapat menjadi target terapi antimikroba yang sukses. *P-type ATPase* merupakan golongan protein membran yang relevan untuk mempertahankan homeostasis seluler dan menghasilkan gradien elektrokimia untuk kelangsungan hidup sel.<sup>[24]</sup>

Salah satu contoh obat yang menggunakan *P-type ATPase* sebagai target kerja adalah antimalaria *artemisinin* yang menghambat PfATP6, tipe *sarco-endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase* (SERCA) dari *Plasmodium falciparum*.<sup>[48]</sup> Obat lainnya yaitu *Thapsigargin* berhasil menghambat replikasi *Newcastle disease virus* (NDV) dan *Peste des petits ruminants virus* (PPRV) dengan menghambat SERCA1.<sup>[23]</sup>

SERCA merupakan salah satu tipe *P-type ATPase* pada eukariotik yang homolog dengan CtpF yang ada pada membran plasma *M. tuberculosis*.<sup>[49-51]</sup> Studi terbaru juga menyebutkan bahwa jenis *P-type ATPase* CtpF merupakan terapi target yang menarik karena memiliki peran penting dalam homeostasis ion dan kelangsungan hidup bakteri *Mycobacterium* selama proses infeksi.<sup>[21,52-55]</sup>

Sebelumnya, *P-type ATPases* merupakan transporter ion yang menggunakan energi dari hidrolisis ATP sehingga ion dapat melintasi membran sel.<sup>[56-57]</sup> *P-type ATPase*

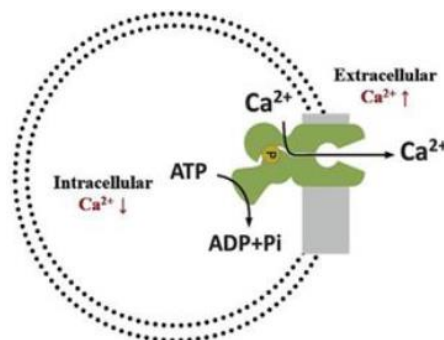
terdiri dari tiga domain, yaitu *nucleotide binding* (N), *phosphorylating* (P), dan *actuator* (A); bersama dengan 2TMD, bernama *transmembrane transport* (T) dan *class-specific support domains* (S).<sup>[57]</sup> Selain itu, *P-type ATPase* memiliki dua keadaan konformasi, yaitu: E1, dimana ion-ion melekat pada sisi sitoplasma membran sel untuk mempromosikan autofosforilasi, menghasilkan keadaan konformasi baru, dan E2, dimana substrat memiliki afinitas rendah, mempromosikan translokasi ion melintasi membran sel.<sup>[49,58]</sup> *P-type ATPase* diklasifikasikan menjadi lima subfamili (P1-P5), berdasarkan spesifisitas ionik dan karakteristik struktural: *P<sub>1A</sub>-type bacterial potassium transporters*; *P<sub>1B</sub>-type heavy metal pumps*; *P<sub>2</sub>-type alkaline/alkaline earth metal transporters*; *P<sub>3A</sub>-type H<sup>+</sup> pumps*; *P<sub>3B</sub>-type bacterial Mg<sup>2+</sup> pumps*; *P<sub>4</sub>-type putative lipid flippases*; dan *uncharacterized P<sub>5</sub>-type ATPase pumps*.<sup>[56,57,59]</sup> Penelitian bioinformatika mengidentifikasi 11 *P-type ATPase* dalam genom *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), yaitu tujuh tipe P1B dan empat tipe P2.<sup>[60]</sup>

Genom *M. tuberculosis* yang memiliki 11 tipe *P-type ATPase* diklasifikasikan berdasarkan kation yang ditransportasikan, diantaranya: i) *heavy-metal transporters*, seperti CtpA, CtpB, CtpC, CtpD, CtpG, CtpJ serta CtpV, dan ii) *alkali / alkaline earth transporters*, seperti CtpE, CtpF, CtpH, serta CtpI. Beberapa *P-type ATPase M. tuberculosis* menampilkan fungsi biologis yang relevan; misalnya CtpV terlibat dalam toleransi Cu<sup>2+</sup>, CtpC dikaitkan dengan efluks Zn<sup>2+</sup>, dan CtpD menunjukkan afinitas baik antara Co<sup>2+</sup> maupun Zn<sup>2+</sup>,



menunjukkan bahwa *P-type ATPase* dapat menjadi enzim yang multifungsi. [21] Adapun *P-type ATPase* yang paling berperan dalam kelangsungan hidup bakteri *M. tuberculosis* dalam tubuh *host* adalah CtpF. [24]

CtpF *Mtb* merupakan transporter efluks  $\text{Ca}^{2+}$  ke ekstraseluler dengan melawan gradien konsentrasi (Gambar 1). [24,61]  $\text{Ca}^{2+}$  dianggap sebagai regulator sel baik pada organisme prokariotik maupun eukariotik. [51] Berbagai proses fisiologi kritis, seperti pertumbuhan sel, motilitas, sporulasi, dan pengembangan berbagai struktur bakteri diatur oleh konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  sitosolik pada bakteri. [62] Pada *M. tuberculosis*,  $\text{Ca}^{2+}$  terlibat langsung dalam mekanisme transpor membran, mempertahankan strukturnya, replikasi, ekspresi gen dan juga berperan dalam mekanisme pertahanan dari kondisi stres yang tidak menguntungkan. [63,64] Oleh karena itu, sistem homeostatis oleh konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  sangat penting untuk kelangsungan hidup *M. tuberculosis*. [63] Oleh karena itu, CtpF sebagai transporter  $\text{Ca}^{2+}$  dapat digunakan sebagai target terapi OAT terbaru. Dengan penghambatan CtpF, maka homeostasis  $\text{Ca}^{2+}$  sebagai regulator pada *M. tuberculosis* akan terganggu dan bakteri tersebut tidak dapat menjalankan fungsi fisiologisnya. Hal ini nantinya akan menyebabkan hilangnya kemampuan replikasi dan juga kematian pada *M. tuberculosis*.



**Gambar 1.** CtpF: Pompa Efluks Kalsium Melawan Gradien Konsentrasi<sup>[31]</sup>

Secara spesifik, CtpF *Mtb* merespon zat-zat toksik yang dapat menyebabkan stres pada *M. tuberculosis* selama berada di intrafagosomal, seperti *reactive nitrogen species* (RNS) dan *reactive oxygen species* (ROS). [52,53,65] Pada level molekular, stres oksidatif/ROS bersifat bakterisidal yang mampu membunuh patogen asing di tubuh. [66] ROS menyebabkan kerusakan via ikatan langsung ROS dengan sisi rantai asam amino, menyebabkan perubahan struktur dan juga fungsi dari protein. [67] Selain itu, ROS memiliki efek toksik terhadap bakteri karena dapat menghancurkan DNA, protein, lipid secara langsung atau dapat secara tidak langsung merusak asam nukleat via oksidasi pada rantai nukleotida bakteri. [68] Hal ini terjadi karena interaksi antara ROS dan bakteri melalui berbagai proses biokimia, termasuk reaksi Fenton dan siklus asam trikarbosiklik. [69] *M. tuberculosis* menginvasi dan bereplikasi dalam makrofag. [70] Sebagai respon imun, makrofag yang terinfeksi akan menghasilkan ROS dengan kadar tinggi untuk membunuh *M. tuberculosis*. [71,72] Hal ini selaras dengan hasil suatu studi terhadap kadar *malondiadehyde* yang meningkat

pada pasien dengan infeksi *M. tuberculosis*, dimana *malondiadehyde* adalah suatu indikator peroksidasi lipid yang menunjukkan tingginya kadar ROS dalam tubuh.<sup>[72]</sup> Kadar ROS yang diproduksi oleh makrofag menentukan kelangsungan hidup *M. tuberculosis*.<sup>[73]</sup> Sebenarnya, *M. tuberculosis* memiliki mekanisme pertahanan tersendiri melalui berbagai proses biomolekuler yang dapat menghindarkan pengaruh ROS.<sup>[66]</sup> Salah satunya dengan aktivasi CtpF yang menghasilkan respon redoks. Selain itu, fungsi CtpF sebagai transporter  $Ca^{2+}$  juga berguna dalam mekanisme pertahanan terhadap ROS. Studi menunjukkan bahwa akumulasi  $Ca^{2+}$  dapat mengaktifkan sistem molekuler yang merespon terhadap stres oksidatif.<sup>[24,74]</sup> Peningkatan kadar kalsium intraseluler bersifat sementara untuk menjaga kelangsungan hidup *M. tuberculosis*.<sup>[62,63]</sup> Studi lain juga menunjukkan adanya korelasi antara  $Ca^{2+}$  *pumping* dan stres oksidatif pada strain Mtb-CtpF dengan timbulnya respon hipersensitifitas terhadap agen oksidasi.<sup>[66]</sup>

Selain ROS, RNS juga menjadi zat yang bersifat toksik bagi *M. tuberculosis*.<sup>[75]</sup> Dalam makrofag, aktivasi NOS diinduksi oleh sitokin-sitokin yang diproduksi oleh limfosit Th1. Aktivasi NOS akan menstimulasi pembentukan NO, yang akan bereaksi dengan superoksida membentuk bentuk RNS.<sup>[76]</sup> RNS yang diproduksi berifat bakteriostatik yang kemudian akan menyerang makromolekul *M. tuberculosis* untuk membantu memperlambat atau menghentikan replikasi bakteri

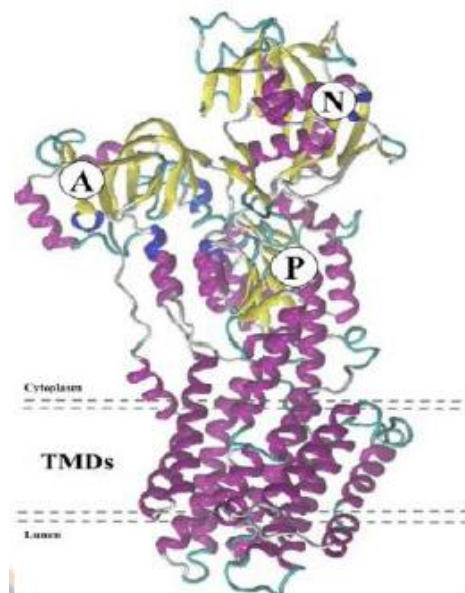
tersebut.<sup>[66,77,78]</sup> Dalam keadaan ini, *M. Tuberculosis* akan dorman atau memasuki fase laten. Fase dorman diinduksi oleh DosR, sebuah faktor transkripsi yang nantinya akan mengkode gen-gen yang berkaitan dengan dormansi dari *M. tuberculosis*.<sup>[79,80]</sup> DosR ini juga akan meregulasi ekspresi CtpF.<sup>[24]</sup> CtpF akan membantu *M. tuberculosis* untuk tetap bertahan hidup saat fase dorman dalam keadaan tinggi NO.<sup>[81]</sup> Berdasarkan kedua sudut pandang tersebut, CtpF dapat dijadikan sebagai target terapi yang apabila dihambat dapat menyebabkan *M. tuberculosis* kehilangan kemampuannya dalam bertahan di kondisi stres selama proses infeksi.

Selain berperan dalam homeostasis  $Ca^{2+}$  dan menjaga kelangsungan kehidupan *M. tuberculosis*, CtpF masih memiliki keunggulan lain. Studi tentang CtpF menunjukkan bahwa CtpF ternyata memiliki kemampuan mutasi yang sangat rendah. Hal ini membuat CtpF dapat dijadikan sebagai target terapi OAT terbaru yang tidak rentan mengalami resistensi seperti OAT lainnya.<sup>[82]</sup>

Saat ini, telah dikembangkan berbagai uji untuk melihat bagaimana efek CtpF-*inhibitor* sebagai terapi target terbaru untuk menciptakan OAT yang lebih mutakhir, seperti *cyclopiazonic acid* (CPA) dan ZINC.<sup>[22]</sup> Sebuah penelitian oleh Paola dkk melakukan uji coba terhadap *cyclopiazonic acid* (CPA) yang menjadi *inhibitor* dari SERCA, dimana SERCA sebagai homolog dari CtpF dengan tingkat kemiripan yang hampir sama.<sup>[22,83]</sup> Penelitian tersebut berhasil membuktikan bahwa CPA ternyata dapat

menghambat aktivitas  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase pada *Mycobacterium* yang dimediasi oleh CtpF pada konsentrasi sebanding dengan penghambatan SERCA1a dan PfATP6.<sup>[84]</sup> CPA merupakan asam indol tetramik yang secara alami diproduksi oleh jamur *Penicillium* dan *Aspergillus*.<sup>[85]</sup> CPA juga berfungsi sebagai antivirus dimana CPA mampu mengubah homeostasis  $\text{Ca}^{2+}$  intraseluler untuk virus *respiratory syncytial virus* (RSV) yang berakibat pada terhentinya transkripsi dan replikasi virus tersebut.<sup>[86]</sup> Secara keseluruhan, CPA bertindak pada TMD (*Trans Membrane Domain*) yang terlibat dalam transport  $\text{Ca}^{2+}$  *P-type ATPase* dan membuat  $\text{Ca}^{2+}$  *P-type ATPase* menjadi kaku serta melakukan blok pada transpor  $\text{Ca}^{2+}$ .

Analisis dari asam amino mencerminkan bahwa CtpF Mtb merupakan transporter kation alkali yang homolog dengan isoform SERCA1 pada organisme eukariotik.<sup>[60]</sup> Oleh karena itu, Paola dkk membuat prediksi struktur tiga dimensi CtpF dengan pemodelan homologi yang menggunakan struktur kristal SERCA1a dalam bentuk mirip E2.P serta distabilkan dengan CPA sebagai template (Gambar 2).<sup>[22,87]</sup>



**Gambar 2.** Model Struktur CtpF Mtb yang Diprediksi dengan Pemodelan Homologi; Domain sitoplasma berupa: (N) *nucleotide-binding*, (P) *phosphorylation*, (A) *actuator*, dan *transmembrane domains* (TMDs)<sup>[33]</sup>

Baik struktur SERCA1a dan CtpF tiga dimensi menunjukkan struktur global yang sangat mirip, termasuk sebagian besar residu disekitar situs pengikatan CPA dengan posisi yang hampir sama. Kesamaan pengikatan CPA baik pada CtpF dan SERCA1a menunjukkan bahwa ligan CPA ini memiliki orientasi yang sama di kedua situs pengikatannya. Tabel 2 menunjukkan residu di sekitar CPA di kedua situs pengikatan SERCA1a dan CtpF. Diantara 13 residu yang diidentifikasi, perbedaan utama antara dua sekuen terletak pada Asp59, Val62, dan Leu98 dalam SERCA1a yang masing-masing menyerupai His66, Ile69 dan Val95 dalam CtpF. Semua residu ini dekat dengan gugus asam tetramat CPA.<sup>[22]</sup> CPA dan enam senyawa terpilih diuji

aktivitas anti-*Mycobacterium*nya terhadap strain standar Mtb H37Rv (Tabel 2).<sup>[88]</sup>

**Tabel 2.** Perbandingan Antara Residu Situs Pengikatan CPA pada SERCA1a dan CtpF (Perbedaan Residu ditunjukkan dengan huruf tebal)<sup>[22]</sup>

Residu situs pengikatan pada SERCA1a	Residu situs pengikatan pada CtpF
<b>Gln56</b>	Gln63
<b>Asp59</b>	<b>His66</b>
<b>Leu61</b>	Leu68
<b>Val62</b>	<b>Ile69</b>
<b>Leu98</b>	<b>Val95</b>
<b>Asn101</b>	Asn98
<b>Ala102</b>	Ala99
<b>Leu253</b>	Leu245
<b>Phe256</b>	Phe248
<b>Ile307</b>	Ile289
<b>Glu309</b>	Glu 291
<b>Leu311</b>	Leu308
<b>Pro312</b>	Pro294

Gln, *glutamine*; Asp, *aspartic acid*; His, *histidine*; Leu, *leucine*; Val, *valine*; Ile, *isoleucine*; Asn, *asparagine*; Ala, *alanine*; Phe, *phenylalanine*; Glu, *glutamic acid*; Pro, *proline*.

Tabel 3 menunjukkan senyawa ZINC63908257 dan ZINC14541509 menghambat pertumbuhan *Mycobacterium* masing-masing 64,0% dan 60,7%. Karena senyawa anti-*Mycobacterium* harus melintasi dinding sel yang luas dan kompleks, persentase penghambatan pertumbuhan Mtb yang lebih tinggi dari 60% dapat dianggap sebagai aktivitas anti-*Mycobacterium* yang signifikan.<sup>[88]</sup>

Aktivitas sitotoksik juga ditunjukkan pada Tabel 3, dimana semua senyawa yang dipilih menunjukkan aktivitas sitotoksik dengan nilai lebih rendah dari 40%.

Menariknya, senyawa yang paling aktif melawan *Mycobacterium*, yaitu ZINC63908257 dan ZINC14541509, menunjukkan aktivitas sitotoksik terendah (masing-masing 12,9% dan 19,8%).

Sementara itu, CPA menampilkan sitotoksitas dengan nilai 50,8%. Mengenai aktivitas hemolitik, CPA menunjukkan hemolisis 6,6% pada 100 µg / mL.

**Tabel 3.** Hasil Bioaktivitas CPA dan Enam Senyawa yang Dipilih dengan Penyaringan Virtual dari Basis ZINC.<sup>[88]</sup>

Compound	Antimycobacterial activity		Safety evaluation (at 100 µg/ml)		Enzymatic activity IC50 (µM) ± SEM	
	MI C (µg/mL)	Inhibition (%)	Cytotoxicity (%)	Hemolytic activity (%)	Mtb WT	Mtb ΔctpF
Cyclopiazonic acid (CPA)	100	29.9	50.8	6.6	7.2 ± 0.3	94.5 ± 1.2

ZINC6390 8257	50	64	12.9	2	4.4 ± 0.3	100.5 ± 1.9
ZINC5509 0623	10 0	52.9	21.4	1.2	4.2 ± 0.2	96.9 ± 2.4
ZINC4560 5493	10 0	29.5	30	2.4	4.1 ± 0.2	76.1 ± 1.9
ZINC1454 1509	50	60.7	19.8	0.6	8.0 ± 0.6	38.4 ± 1.1
ZINC0978 7234	10 0	37.3	31.6	2.1	11.8 ± 0.6	101.9 ± 1.6
ZINC1258 4082	>2 00	N/A	39.5	1	35.9 ± 0.5	109.4 ± 2.3

MIC, *minimum inhibitory concentration*; Mtb, *Mycobacterium tuberculosis*; CtpF, *Calcium P-type ATPase*; MtbΔctpF, *Mtb H37Ra cells defective in ctpF*; Mtb WT, *Mtb H37Ra wild type*.

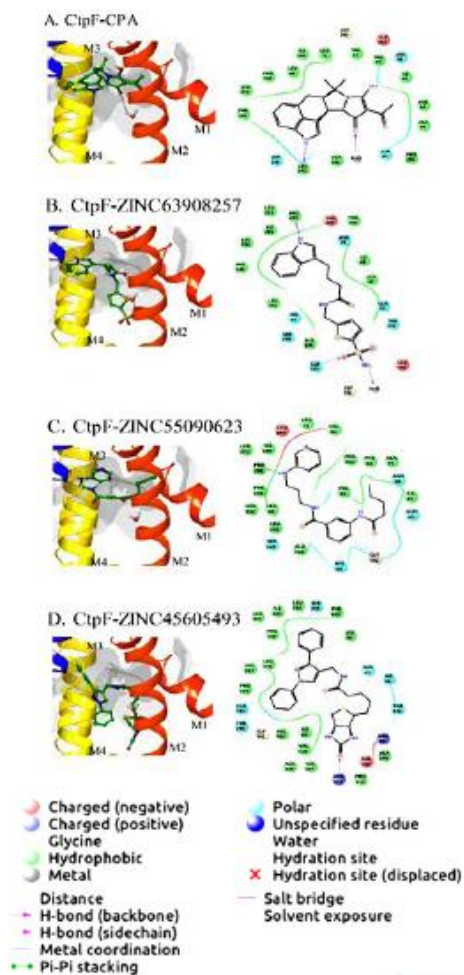
Gambar 3 menunjukkan mode pengikatan CPA dan tiga senyawa paling aktif (ZINC63908257, ZINC55090623, dan ZINC45605493) yang dibentuk oleh segmen TMD M1 - M4 dari CtpF. Semua ikatan antara CtpF dan senyawa yang paling relevan (CPA dan tiga senyawa paling aktif) juga diringkaskan dalam Tabel 4.<sup>[88]</sup>

**Tabel 4.**Residu Situs Pengikatan (Segmen TMDS M1 - M4) untuk CPA dan Tiga Senyawa yang Paling Aktif (ZINC63908257, ZINC55090623, dan ZINC45605493)<sup>[88]</sup>

Compound	Residues at 4Å from ligands	Ta ni mo to sim ilar ity
CPA	M1 (Gln63, Leu 68, Ile69, Leu72); M2 (Val95, Asn98, Ala99, Gly102); M3 (Leu245, Phe248, Ser 249); M4	1
ZINC 6390 8257	(Ile289, Pro290, Leu293, Pro294)	0.8 8
ZINC 5509 0623	M1 (Gln63, Hys66, Leu68, Ile69); M2 (Asn98, Ala99, Gly102, Gln105, Glu106); M3 (Thr242, Leu245, Ala246, Phe248, Ser 249); M4 (Ile289, Pro290, Glu291, Leu293, Pro294)	0.3 8

	Pro290, Glu291, Leu293, Pro294)	
ZINC	M1 (Gln63,	0.3
4560	Hys66, Leu68,	3
5493	Ile69); M2 (Ala99, Val101, Gly102, Gln105, Glu106); M3 (Thr242, Leu245, Ala246, Phe248, Ser 249, Leu252); M4 (Ile289, Pro290, Pro294, Val297)	

CPA, *cyclopiazonic acid*; Gln, *glutamine*; Asp, *aspartic acid*; Hys, *histidine*; Leu, *leucine*; Val, *valine*; Ile, *isoleucine*; Asn, *asparagine*; Ala, *alanine*; Phe, *phenylalanine*; Glu, *glutamic acid*; Pro, *proline*; Gly, *glycine*; Ser, *serine*; Thr, *threonine*



**Gambar 3.** Mode Pengikatan 3D dan 2D dari CPA dan Inhibitor Paling Aktif dengan Model CtpF. A. CPA; B. ZINC63908257; C. ZINC55090623 dan D. ZINC45605493.<sup>[88]</sup>

Berdasarkan penelitian tersebut, didapatkan bahwa ZINC6390825 menunjukkan aktivitas anti-*mycobacterium* tertinggi yaitu sekitar 60%. ZINC63908257 juga memiliki efek toksisitas terendah dalam sel eukariotik bila dibandingkan dengan CPA, yaitu sekitar 12% dan tidak memiliki efek hemolitik sehingga termasuk dalam kategori aman apabila nantinya dikonsumsi dalam dosis yang tepat.<sup>[88]</sup> Dengan demikian, ZINC63908257 menunjukkan profil farmakokinetik yang baik dan dapat menjadi kandidat CtpF-*inhibitor* terbaik.

Tetapi, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan kandidat-kandidat CtpF- *inhibitor* lainnya sebagai terapi target terbaru yang lebih mutakhir dalam pengobatan TB MDR/XDR.

#### 4. KESIMPULAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi menular kronis yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan dapat menyerang berbagai organ, terutama organ paru. Resistensi *M. tuberculosis* terhadap OAT merupakan krisis kesehatan yang ditemukan pada pengobatan TB dengan angka kejadian yang meningkat setiap tahunnya. Penyebab utama timbulnya resistensi terhadap OAT ini adalah pengobatan yang tidak adekuat, dimana pemakaian OAT tidak sesuai dengan aturannya, baik dari segi dosis, cara pemakaian maupun durasi pemakaian obat. Jenis resistensi yang terjadi berupa TB MDR dan TB MDR. Keadaan ini terjadi akibat *M. tuberculosis* mengalami mutasi pada tingkat gen yang mengkode enzim-enzim yang menjadi target pengobatan OAT sebelumnya. Untuk itu, pembaharuan target terapi baru perlu dilakukan dalam pengobatan TB MDR/XDR.

*P-type ATPase* menjadi salah satu target terapi anti mikroba yang menarik dan saat ini sudah banyak dikembangkan. *P-type ATPase* merupakan golongan protein membran yang relevan untuk mempertahankan homeostasis seluler dan menghasilkan gradien elektro-kimia untuk kelangsungan hidup sel. CtpF pada plasma membran *M. tuberculosis* (CtpF Mtb)

merupakan salah satu tipe *P-type ATPase* yang mentransportasikan ion  $Ca^{2+}$  dan berperan dalam merespon kondisi stres intrafasogosomal. CtpF sebagai transporter  $Ca^{2+}$  berperan dalam menjaga homeostasis  $Ca^{2+}$  pada *M.tuberculosis*.  $Ca^{2+}$  merupakan regulator sel pada *M.tuberculosis* yang memiliki peran penting dalam berbagai proses biomolekuler, seperti mekanisme transpor membran, mempertahankan struktur sel, replikasi, ekspresi gen dan juga berperan dalam mekanisme pertahanan dari kondisi stres yang tidak menguntungkan. Oleh karena itu, sistem homeostatis konsentrasi  $Ca^{2+}$  sangat penting untuk kelangsungan hidup *M. tuberculosis*. Penghambatan CtpF akan mengganggu homeostasis  $Ca^{2+}$  dari *M.tuberculosis* sehingga bakteri tersebut tidak dapat menjalankan fungsi fisiologisnya dan berakhir pada kematian serta terhentinya replikasi bakteri. Selain itu, CtpF memiliki fungsi penting lain dalam mempertahankan kelangsungan hidup dari *M. tuberculosis*. CtpF berperan dalam mekanisme respon untuk melawan kondisi stres intrafagosomal akibat zat-zat toksik, seperti ROS dan RNS. Dalam proses infeksi, makrofag yang dimasuki *M. tuberculosis* akan mengeluarkan respon imunitas, salah satunya dengan adanya pembentukan ROS dan RNS. ROS bersifat bakterisidal dengan membunuh *M. tuberculosis* via jalur-jalur molekuler. Sedangkan RNS bersifat bakteriostatik terhadap *M. tuberculosis*, dimana RNS dapat menghambat dan menghentikan proses replikasi bakteri. Dalam hal ini, CtpF memberikan respon

redoks untuk bertahan selama keadaan tinggi ROS dan juga mengaktifkan fase dorman untuk menyelamatkan *M. tuberculosis* dari RNS. Apabila CtpF dihambat, maka *M. tuberculosis* akan kehilangan pertahanannya dan menjadi lebih mudah untuk mati. CtpF juga memiliki keunggulan lain sebagai target terapi, yaitu kemampuan mutasinya sangat rendah. Hal ini berbanding terbalik dengan OAT yang sudah ada sebelumnya, dimana target-target kerja dari OAT tersebut sangat mudah mengalami mutasi sehingga rentan untuk resisten. Kespesifikan respon yang terjadi saat CtpF dihambat, seperti hilangnya kemampuan fungsi fisiologi bakteri dan mekanisme pertahan bakteri menjadi lemah serta kemungkinan mutasi yang rendah membuat CtpF dapat dijadikan sebagai target terapi baru yang lebih mutakhir dalam pengembangan CtpF-*inhibitor* untuk pengobatan TB MDR/XDR.

Saat ini, banyak dilakukan penelitian untuk mencari kandidat-kandidat CtpF-*inhibitor*. ZINC tipe ZINC63908257 menunjukkan profil farmakokinetik sebagai CtpF-*inhibitor* yang paling baik diantara beberapa kandidat lainnya, dengan efek aktivitas anti-*mycobacterium* tertinggi, level toksisitas terendah dan juga tidak menimbulkan efek samping hemolitik. Tetapi, perlu dilakukan *clinical trial phase I* mengenai ZINC6390825 untuk menentukan keamanan, efek samping, dan dosis yang tepat. Kedepannya, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan kandidat-kandidat CtpF-*inhibitor* lainnya sebagai terapi target terbaru yang

lebih mutakhir dalam pengobatan TB MDR/XDR. Pengembangan ini nantinya diharapkan dapat mengatasi permasalahan keterbatasan obat pada TB MDR/XDR, mengurangi kejadian TB MDR/XDR serta menurunkan angka kematian akibat TB MDR/XDR.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report [Internet]*. 2018. 265 p. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/274453>.
2. Kementerian Kesehatan RI. *Pusat data dan informasi kementerian kesehatan Republik Indonesia. Tuberculosis*. 2018.
3. Nurjana MA. *Faktor Risiko Terjadinya Tuberculosis Paru Usia Produktif (15-49 Tahun) di Indonesia*. Media Penelit dan Pengemb Kesehat. 2015;
4. Collins D, Hafidz F, Mustikawati D. *The economic burden of tuberculosis in Indonesia*. Int J Tuberc Lung Dis. 2017;
5. Lange C, Kalsdorf B, Maurer FP, Heyckendorf J. *Tuberculosis*. Internist. 2019;
6. Duarte R, Lönnroth K, Carvalho C, Lima F, Carvalho ACC, Muñoz-Torrico M, et al. *Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV)*. Pulmonology. 2018.
7. Zumla A, Nahid P, Cole ST. *Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens*. Nature Reviews Drug Discovery. 2013.
8. Kementerian Kesehatan RI. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 67 Tahun 2016 Tentang Penanggulangan*



- Tuberkulosis*. Kementerian Kesehatan Republik Indones. 2016;
9. Kementerian Kesehatan RI. *Tuberkulosis (TB)*. Tuberkulosis. 2018.
  10. Robert Horsburgh C, Barry CE, Lange C. *Treatment of tuberculosis*. New England Journal of Medicine. 2015.
  11. Zulkifli Amin AB. *Tuberkulosis Paru. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 2014;
  12. Liang L, Ma Y, Liu X, Lv Y. *Drug-resistant tuberculosis*. In: *Drug Resistance in Bacteria, Fungi, Malaria, and Cancer*. 2017.
  13. WHO. *The Shorter MDR-TB Regimen*. Who. 2016;
  14. S. A, C. P. Old and New TB Drugs: *Mechanisms of Action and Resistance*. In: *Understanding Tuberculosis - New Approaches to Fighting Against Drug Resistance*. 2012.
  15. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JWC, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho ACC, et al. *Management of patients with multidrug-resistant/ extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: A TBNET consensus statement*. Eur Respir J. 2014;
  16. Klopper M, Warren RM, Hayes C, van Pittius NCG, Streicher EM, Müller B, et al. *Emergence and spread of extensively and totally drug-resistant tuberculosis, South Africa*. Emerg Infect Dis. 2013;
  17. Prasad R. *Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-Tb): Problems and solutions*. Indian J Tuberc. 2011;
  18. Zhang Y, Yew WW. *Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: Update 2015*. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2015.
  19. Dyla M, Terry DS, Kjaergaard M, Sørensen TLM, Andersen JL, Andersen JP, et al. *Dynamics of P-type ATPase transport revealed by single-molecule FRET*. Nature. 2017;
  20. Veshaguri S, Christensen SM, Kemmer GC, Ghale G, Møller MP, Lohr C, et al. *Direct observation of proton pumping by a eukaryotic P-type ATPase*. Science (80-90). 2016;
  21. Raimunda D, Long JE, Padilla-Benavides T, Sassetti CM, Argüello JM. *Differential roles for the Co<sup>2+</sup>/Ni<sup>2+</sup> transporting ATPases, CtpD and CtpJ, in Mycobacterium tuberculosis virulence*. Mol Microbiol. 2014;
  22. Santos P, Lopez-vallejo F, Ramírez D, Caballero J, Espinosa M, Hernández-pando R, et al. *Identification of Mycobacterium tuberculosis CtpF as a target for designing new antituberculous compounds*. Bioorg Med Chem [Internet]. 2019;115256. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.115256>
  23. Kumar N, Khandelwal N, Kumar R, Chander Y, Rawat KD, Chaubey KK, et al. *Inhibitor of sarco/endoplasmic reticulum calcium-ATPase impairs multiple steps of paramyxovirus replication*. Front Microbiol. 2019;
  24. Maya-Hoyos M, Rosales C, Novoa-Aponte L, Castillo E, Soto CY. *The P-type ATPase CtpF is a plasma membrane transporter mediating calcium efflux in Mycobacterium tuberculosis cells*. Heliyon. 2019;

25. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Von Reyn CF. *Tuberculosis. New England Journal of Medicine*. 2013.
26. Delogu G, Sali M, Fadda G. *The biology of mycobacterium tuberculosis infection. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2013.
27. Palomino JC, Martin A. *Drug resistance mechanisms in Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotics*. 2014.
28. Müller B, Borrell S, Rose G, Gagneux S. *The heterogeneous evolution of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis*. *Trends in Genetics*. 2013.
29. Lange C, Dheda K, Chesov D, Mandalakas AM, Udawadia Z, Horsburgh CR. *Management of drug-resistant tuberculosis*. *The Lancet*. 2019.
30. Tamsil TA, Nawas A, Sutoyo DK. *Pengobatan Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) dengan Paduan Jangka Pendek Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Treatment with Short Term Regimen*. *J Respirasi Indones*. 2014;
31. WHO. *Meeting Report of the WHO Expert Consultation on the Definition of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis*. WHO. 2020;
32. Chiang C-Y, Deun A, Enarson D. *A poor drug-resistant tuberculosis programme is worse than no programme: Time for a change*. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Apr 9;17.
33. Reichman LB, Lardizabal A. *Drug-resistant tuberculosis: How are we doing? International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013.
34. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis- Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 364. J ICT*. 2011; (Pengendalian Tuberkulosis): 110.
35. Jena L, Waghmare P, Kashikar S, Kumar S, Harinath BC. *Computational approach to understanding the mechanism of action of isoniazid, an anti-TB drug*. *Int J Mycobacteriology*. 2014;
36. Unissa AN, Subbian S, Hanna LE, Selvakumar N. *Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in Mycobacterium tuberculosis*. *Infection, Genetics and Evolution*. 2016.
37. Vilchèze C, Jacobs JR. WR. *Resistance to Isoniazid and Ethionamide in Mycobacterium tuberculosis: Genes, Mutations, and Causalities*. *Microbiol Spectr*. 2014;
38. Goldstein BP. *Resistance to rifampicin: A review*. *Journal of Antibiotics*. 2014.
39. Siu GKH, Zhang Y, Lau TCK, Lau RWT, Ho PL, Yew WW, et al. *Mutations outside the rifampicin resistance-determining region associated with rifampicin resistance in Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother*. 2011;
40. Jenkin G. *Pyrazinamide*. In: *Kucers the Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs, Seventh Edition*. 2017.
41. Njire M, Tan Y, Mugweru J, Wang C, Guo J, Yew WW, et al. *Pyrazinamide resistance in Mycobacterium tuberculosis: Review and update*. *Advances in*

- Medical Sciences. 2016.
42. Korman TM. Ethambutol. In: *Kucers the Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs, Seventh Edition*. 2017.
  43. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR, et al. *Four-month Moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis*. N Engl J Med. 2014;
  44. Safi H, Lingaraju S, Amin A, Kim S, Jones M, Holmes M, et al. *Evolution of high-level ethambutol-resistant tuberculosis through interacting mutations in decaprenylphosphoryl- $\beta$ -D-Arabinose biosynthetic and utilization pathway genes*. Nat Genet. 2013;
  45. Johnson PDR. Streptomycin. In: *Kucers the Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs, Seventh Edition*. 2017.
  46. Spies FS, Ribeiro AW, Ramos DF, Ribeiro MO, Martin A, Palomino JC, et al. *Streptomycin resistance and lineage-specific polymorphisms in Mycobacterium tuberculosis gidB gene*. J Clin Microbiol. 2011;
  47. Zhang Y, Shi W, Zhang W, Mitchison D. *Mechanisms of Pyrazinamide Action and Resistance*. Microbiol Spectr. 2014;
  48. Fischbach MA. *Combination therapies for combating antimicrobial resistance*. Current Opinion in Microbiology. 2011.
  49. Chourasia M, Sastry GN. *The Nucleotide, Inhibitor, and Cation Binding Sites of P-type II ATPases*. Chem Biol Drug Des. 2012;
  50. Faxén K, Andersen JL, Gourdon P, Fedosova N, Morth JP, Nissen P, et al. *Characterization of a Listeria monocytogenes Ca<sup>2+</sup> pump: A SERCA-type ATPase with only one Ca<sup>2+</sup>-binding site*. J Biol Chem. 2011;
  51. Gupta HK, Shrivastava S, Sharma R. *A novel calcium uptake transporter of uncharacterized P-type ATPase family supplies calcium for cell surface integrity in Mycobacterium smegmatis*. MBio. 2017;
  52. Soldati T, Neyrolles O. *Mycobacteria and the Intraphagosomal Environment: Take It With a Pinch of Salt(s)! Traffic*. 2012.
  53. Botella H, Peyron P, Levillain F, Poincloux R, Poquet Y, Brandli I, et al. *Mycobacterial P 1-Type ATPases mediate resistance to Zinc poisoning in human macrophages*. Cell Host Microbe. 2011;
  54. Argüello JM, González-Guerrero M, Raimunda D. *Bacterial transition metal P 1B-ATPases: Transport mechanism and roles in virulence*. Biochemistry. 2011.
  55. Patel S, Lewis B, Long J, Nambi S, Sasseti C, Stemmler T, et al. *Fine Tuning of Substrate Affinity Leads to Alternative Roles of Mycobacterium tuberculosis Fe<sup>2+</sup>-ATPases*. J Biol Chem. 2016 Mar 28;291:jbc.M116.718239.
  56. Morth JP, Pedersen BP, Buch-Pedersen MJ, Andersen JP, Vilsen B, Palmgren MG, et al. *A structural overview of the plasma membrane Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase and H<sup>+</sup>-ATPase ion pumps*. Nature Reviews Molecular Cell Biology.

- 2011.
57. Palmgren MG, Nissen P. *P-Type ATPases*. *Annu Rev Biophys*. 2011;
  58. Bublitz M, Morth JP, Nissen P. P-type ATPases at a glance. *Journal of Cell Science*. 2011.
  59. Smith AT, Smith KP, Rosenzweig AC. *Diversity of the metal-transporting PIB-type ATPases*. *J Biol Inorg Chem*. 2014;
  60. Novoa-Aponte L, León-Torres A, Patiño-Ruiz M, Cuesta-Bernal J, Salazar LM, Landsman D, et al. *In silico identification and characterization of the ion transport specificity for P-type ATPases in the Mycobacterium tuberculosis complex*. *BMC Struct Biol*. 2012;
  61. Pulido PA, Novoa-Aponte L, Villamil N, Soto CY. *The DosR Dormancy Regulator of Mycobacterium tuberculosis Stimulates the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> ATPase Activities in Plasma Membrane Vesicles of Mycobacteria*. *Curr Microbiol*. 2014;
  62. Campbell AK. *Intracellular Calcium*. *Intracellular Calcium*. 2014.
  63. Domínguez DC. *Calcium Signaling in Prokaryotes*. In: *Calcium and Signal Transduction*. 2018.
  64. Novoa-Aponte L, Soto Ospina CY. *Mycobacterium tuberculosis p-type atpases: Possible targets for drug or vaccine development*. *BioMed Research International*. 2014.
  65. Padilla-Benavides T, Long J, Raimunda D, Sasseti C, Argüello J. *A Novel P-IB-type Mn<sup>2+</sup>-transporting ATPase Is Required for Secreted Protein Metallation in Mycobacteria*. *J Biol Chem*. 2013 Mar 12;288.
  66. Voskuil MI, Bartek IL, Visconti K, Schoolnik GK. *The response of Mycobacterium tuberculosis to reactive oxygen and nitrogen species*. *Front Microbiol*. 2011;
  67. Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. *Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling*. *Cellular Signalling*. 2012.
  68. Paiva CN, Bozza MT. *Are reactive oxygen species always detrimental to pathogens? Antioxidants and Redox Signaling*. 2014.
  69. Shastri MD, Shukla SD, Chong WC, Dua K, Peterson GM, Patel RP, et al. *Role of oxidative stress in the pathology and management of human tuberculosis*. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018.
  70. Podinovskaia M, Lee W, Caldwell S, Russell DG. *Infection of macrophages with Mycobacterium tuberculosis induces global modifications to phagosomal function*. *Cell Microbiol*. 2013;
  71. Goyal N, Kashyap B, Singh NP, Kaur IR. *Neopterin and oxidative stress markers in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis*. *Biomarkers*. 2017;
  72. Shastri MD, Shukla SD, Chong WC, Dua K, Peterson GM, Patel RP, et al. *Role of oxidative stress in the pathology and management of human tuberculosis*. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018.
  73. Idh J, Andersson B, Lerm M, Raffetseder J, Eklund D, Woksepp H, et al. *Reduced susceptibility of clinical strains of Mycobacterium*

- tuberculosis to reactive nitrogen species promotes survival in activated macrophages.* PLoS One. 2017;
74. Lamichhane G. *Mycobacterium tuberculosis response to stress from reactive oxygen and nitrogen species.* Front Microbiol. 2011;
  75. Tan MP, Sequeira P, Lin WW, Phong WY, Cliff P, Ng SH, et al. *Nitrate respiration protects hypoxic Mycobacterium tuberculosis against acid- and reactive nitrogen species stresses.* PLoS One. 2011;
  76. Jamaati H, Mortaz E, Pajouhi Z, Folkerts G, Movassaghi M, Moloudizargari M, et al. *Nitric oxide in the pathogenesis and treatment of tuberculosis.* Frontiers in Microbiology. 2017.
  77. Elks PM, Brizee S, van der Vaart M, Walmsley SR, van Eeden FJ, Renshaw SA, et al. *Hypoxia Inducible Factor Signaling Modulates Susceptibility to Mycobacterial Infection via a Nitric Oxide Dependent Mechanism.* PLoS Pathog. 2013;
  78. Mishra BB, Rathinam VAK, Martens GW, Martinot AJ, Kornfeld H, Fitzgerald KA, et al. *Nitric oxide controls the immunopathology of tuberculosis by inhibiting NLRP3 inflammasome-dependent processing of IL-1 $\beta$ .* Nat Immunol. 2013;
  79. Leistikow RL, Morton RA, Bartek IL, Frimpong I, Wagner K, Voskuil MI. *The Mycobacterium tuberculosis DosR regulon assists in metabolic homeostasis and enables rapid recovery from nonrespiring dormancy.* J Bacteriol. 2011;
  80. Chen T, He L, Deng W, Xie J. *The Mycobacterium DosR regulon structure and diversity revealed by comparative genomic analysis.* J Cell Biochem. 2013;
  81. Cossu A, Sechi LA, Bandino E, Zanetti S, Rosu V. *Expression profiling of Mycobacterium tuberculosis H37Rv and Mycobacterium smegmatis in acid-nitrosative multi-stress displays defined regulatory networks.* Microb Pathog. 2013;
  82. Veyrier FJ, Cellier MF. *Metal economy in host- microbe interactions.* Front Cell Infect Microbiol. 2014;
  83. Anderson DM, Makarewich CA, Anderson KM, Shelton JM, Bezprozvannaya S, Bassel-Duby R, et al. *Widespread control of SERCA-inhibiting micropeptides.* Sci Signal. 2016;
  84. Di Marino D, D'Annessa I, Coletta A, Via A, Tramontano A. *Characterization of the differences in the cyclopiazonic acid binding mode to mammalian and P. Falciparum Ca<sup>2+</sup> pumps: A computational study.* Proteins Struct Funct Bioinforma. 2015;
  85. Varga J, Frisvad JC, Samson RA. *Two new aflatoxin producing species, and an overview of Aspergillus section Flavi.* Stud Mycol. 2011;
  86. Cui R, Wang Y, Wang L, Li G, Lan K, Altmeyer R, et al. *Cyclopiazonic acid, an inhibitor of calcium-dependent ATPases with antiviral activity against human respiratory syncytial virus.* Antiviral Res. 2016;
  87. Sievers F, Higgins DG. *Clustal Omega.* Curr Protoc Bioinforma. 2014;
  88. Santos Ruiz P, López-Vallejo F, Ramirez D, Mata-Espinosa D,

Hernández-Pando R, Soto C. *Identification of Mycobacterium tuberculosis CtpF as a target for designing new antituberculous compounds*. Bioorg Med Chem.

# EFIKASI TERAPI PERILAKU KOGNITIF BERBASIS DARING TERHADAP GEJALA DEPRESI DAN ANSIETAS PADA PASIEN PARKINSON: SEBUAH KAJIAN LITERATUR

Nathaniel Gilbert Dyson<sup>[1]</sup>, Priscilla Geraldine<sup>[2]</sup>, Violine Martalia<sup>[3]</sup>

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

## ABSTRAK

### Korespondensi:

Nathaniel Gilbert Dyson

### Email Korespondensi:

nathanielgilbert88@gmail.com

### Riwayat Artikel

Diterima: 12 – 05 – 2022

Selesai revisi: 03 – 08 – 2022

### DOI :

10.53366/jimki.v10i1.526

**Pendahuluan:** Penyakit Parkinson (PP) merupakan penyakit neurodegeneratif kronis dengan gejala neuropsikiatri seperti depresi dan ansietas yang sering tidak disadari atau tidak diobati secara memadai pada pasien PP. Ketersediaan terapi psikologis yang disesuaikan untuk penderita PP masih sangat terbatas.

**Tujuan:** Untuk menentukan efikasi, penerimaan, dan kemanjuran awal dari Terapi Perilaku Kognitif Berbasis Daring (ICBT) untuk mengobati ansietas dan depresi pada pasien PP.

**Metode:** Pencarian literatur dilakukan pada basis data *online* internasional, yaitu PubMed, Cochrane, SCOPUS, ScienceDirect, dan CINAHL.

**Hasil:** Secara umum, terdapat perbaikan signifikan gejala depresi dan ansietas setelah intervensi ICBT. ICBT memiliki tingkat penyelesaian terapi yang tinggi dan ketaatan pada regimen terapi karena fleksibilitas dan keterjangkauannya. Berbagai faktor mempengaruhi efikasi ICBT, seperti durasi Penyakit Parkinson, persepsi pasien, dan hubungan pasien-klinisi.

**Kesimpulan:** ICBT dapat menjadi terapi alternatif yang efektif untuk mengurangi gejala neuropsikiatri pasien PP, terutama pasien PP dengan depresi dan ansietas. Secara keseluruhan, studi-studi menunjukkan adanya perbaikan gejala yang dinilai dari kuesioner terstandar depresi dan ansietas seperti Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) dan Beck Depression Inventory (BDI). Intervensi ini diterima dengan baik oleh pasien, dengan tingkat adherensi pasien terhadap seluruh regimen terapi yang tinggi.

**Kata Kunci:** Terapi perilaku kognitif, daring, penyakit Parkinson, gejala neuropsikiatri

## EFFICACY OF ONLINE COGNITIVE BEHAVIORAL THERAPY FOR DEPRESSION AND ANXIETY IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

### ABSTRACT

**Background:** Parkinson's Disease (PD) is a chronic neurodegenerative disease with neuropsychiatric symptoms such as depression and anxiety, which are often overlooked or untreated. Psychiatric treatment which is tailored especially for PD patients is still limited.

**Objectives:** To determine the efficacy of internet-based cognitive behavioral therapy (ICBT) in treating depression and anxiety in PD patients.

**Methods:** Literature searching was done in online databases which are PubMed, Cochrane, SCOPUS, ScienceDirect, and EBSCOHost.

**Results:** Significant improvement of depression and anxiety score in patients treated with ICBT. ICBT also has a higher adherence and completion rate because of its flexibility and convenience. Factors affecting ICBT include duration of disease, patients' perception, and patient-clinician relationship.

**Conclusion:** ICBT is an effective alternative therapy to treat neuropsychiatric symptoms in PD patients, especially depression and anxiety. Overall, studies show improvement of depression and anxiety measured with standardized questionnaires, and patients show good adherence and high completion rate with this therapy.

**Keywords:** *Internet-based cognitive behavioral therapy, neuropsychiatric symptoms, Parkinson's Disease*

### 1. PENDAHULUAN

Penyakit Parkinson (PP) adalah suatu penyakit neurodegeneratif kronis, progresif, dan multisistem<sup>[1]</sup> yang mempengaruhi neuron dopaminergik pada otak.<sup>[2]</sup> PP ditandai dengan tiga gejala gangguan motorik yaitu bradikinesia, rigiditas, tremor, dan instabilitas postur,<sup>[3]</sup> yang umumnya bermanifestasi secara unilateral atau setidaknya asimetris.<sup>[1]</sup> PP telah menjadi penyakit neurologis dengan penderita terbanyak kedua di dunia selama bertahun-tahun setelah Alzheimer,<sup>[4]</sup> dan menjadi penyebab

utama kedua kecacatan akibat gangguan neurologis selama bertahun-tahun, berkontribusi pada 6,1 juta pasien di dunia.<sup>[5]</sup> Pada tahun 2005-2015, diperkirakan bahwa mortalitas PP yaitu sekitar 117,4 ribu kematian.<sup>[6]</sup>

Seringkali, pasien PP lebih diasosiasikan terhadap gangguan motoriknya, padahal gejala non-motorik pasien PP juga memberi dampak merugikan pada kualitas hidup pasien.<sup>[7]</sup> Gejala non-motorik yang umum ditemukan adalah gejala neuropsikiatri seperti depresi dan



ansietas, dan gejala ini pada pasien PP sering kali tidak ditangani dan terlewatkan, sehingga berpotensi menimbulkan komplikasi jangka panjang bagi pasien.<sup>[8]</sup> Gejala neuropsikiatri ini dapat terjadi pada setiap tahap penyakit, dan dapat muncul bertahun-tahun sebelum gejala motorik klasik pasien PP.<sup>[9]</sup> Depresi merupakan salah satu gejala non-motorik yang sering terjadi pada pasien PP. Sekitar 50% pasien PP memiliki depresi.<sup>[10]</sup> Selain depresi, gejala non-motorik yang umum terjadi pada pasien PP adalah ansietas, yaitu sekitar 38%. Prevalensi tersebut diduga akan terus bertambah seiring dengan pandemi COVID-19. Pasien Parkinson menjadi lebih rentan untuk mengalami perburukan gejala, baik motorik maupun non-motorik, di tengah situasi pandemi ini akibat isolasi dan stress tinggi. Selain itu, pandemi juga menghambat pasien untuk melakukan aktivitas fisik yang penting dalam penanganan PP itu sendiri.<sup>[11, 12]</sup>

Salah satu modalitas dalam penanganan gejala neuropsikiatri ini adalah dengan *cognitive-behavioral therapy* (CBT).<sup>[13]</sup> CBT atau Terapi Perilaku Kognitif adalah bentuk perawatan psikologis yang telah terbukti efektif sejak 40 tahun yang lalu dalam menangani berbagai masalah psikiatri termasuk depresi, ansietas, masalah penggunaan alkohol dan narkoba, masalah perkawinan, gangguan makan, dan penyakit mental yang parah. Sejumlah penelitian telah membuktikan bahwa CBT memberi peningkatan yang signifikan dalam fungsi dan kualitas hidup pasien. CBT juga telah terbukti sama efektifnya dengan, atau lebih efektif daripada bentuk terapi psikologis atau

pengobatan psikiatri lainnya.<sup>[1,14]</sup> Akan tetapi, akses terhadap CBT sendiri masih terbatas, apalagi ditambah dengan berbagai tantangan yang dimiliki pasien Parkinson seperti kesulitan berpergian karena disabilitas fisik, tantangan geografis, tidak bisa mengendarai kendaraan, dan rasa takut keluar rumah.<sup>[10]</sup> Hal ini dipersulit di tengah pandemi COVID-19. Kunjungan ke rumah sakit seharusnya dikurangi ditengah pandemi ini, padahal pasien Parkinson perlu pergi secara rutin untuk menjalani medikasi.<sup>[15]</sup>

*Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy* (ICBT) adalah terapi perilaku kognitif yang dilaksanakan secara daring dan berpotensi menjadi solusi untuk masalah ini. Terapi Perilaku Kognitif secara daring menjadi jauh lebih efisien karena dapat diakses oleh berbagai macam pasien, tidak terbatas oleh tantangan geografis, dan pasien dapat mengakses pengobatan kapan saja dan di mana saja.<sup>[17]</sup> Kemudahan yang ditawarkan oleh ICBT juga berpotensi untuk meningkatkan keinginan pasien untuk mengobati gejala neuropsikiatri mereka serta meningkatkan kepatuhan pasien untuk menyelesaikan seluruh sesi terapi.<sup>[17]</sup> Selain itu, di era pandemi COVID-19, tentu saja pelaksanaan terapi perilaku kognitif secara daring lebih aman dan lebih disarankan.<sup>[18]</sup>

Melihat besarnya dampak negatif dari ansietas dan depresi untuk pasien PP, diperlukan inovasi strategis berupa terapi yang berfokus pada ansietas dan depresi serta dapat diakses pasien dengan mudah. Tinjauan literatur ini diharapkan dapat mengeksplorasi efikasi Terapi Perilaku Kognitif secara daring untuk mengatasi ansietas dan depresi pada pasien PP. Aplikasi *telemedicine*

dalam tatalaksana gangguan neuropsikiatri diharapkan mampu menjadi solusi untuk meningkatkan kualitas dan kesejahteraan hidup pasien dengan Penyakit Parkinson.

## 2. METODE

### 2.1. Strategi Penelusuran Literatur

Kajian literatur ini dilakukan oleh tiga penulis secara independen hingga tanggal 26 Maret 2021, dengan melakukan pencarian literatur pada database online internasional, yaitu PubMed, Cochrane, SCOPUS, ScienceDirect, dan CINAHL. Kata kunci penelusuran literatur yang digunakan adalah [(Parkinson) OR (Parkinson Disease)) AND ((telephone) OR (internet)) AND ((cognitive behavioral therapy) OR (CBT)) AND ((anxiety) OR (depression) OR (insomnia) OR (non-motoric syndrome)]. Penggunaan mode *advance search* apabila diperlukan untuk mengeliminasi literatur yang tidak sesuai.

Selanjutnya, penulis menetapkan kriteria inklusi dan eksklusi untuk menyaring hasil pencarian tersebut. Kriteria inklusi yang digunakan adalah studi klinis, menggunakan intervensi berupa Terapi Perilaku Kognitif secara daring, mengukur gejala depresi atau ansietas, dan dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir, untuk meningkatkan relevansi studi pada kondisi saat ini. Selain itu, kriteria eksklusi yang diterapkan meliputi studi yang tidak tersedia dalam bentuk dokumen lengkap, serta studi yang menggunakan bahasa selain Indonesia dan Inggris, untuk mengurangi bias pemahaman oleh penulis.

### 2.2. Pemilihan Literatur

Literatur yang telah lolos pada

tahap pencarian akan disortir dan dikaji ulang untuk mengeliminasi artikel yang tidak relevan. Setelah penulis memastikan seluruh studi yang akan digunakan telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, artikel duplikat dieliminasi dengan bantuan perangkat lunak *EndNote X9*. Dengan demikian, berdasarkan penelusuran pada database yang digunakan penulis, sebanyak 11 literatur diekstrak dan dianalisis dalam kajian literatur ini.

## 3. PEMBAHASAN

### 3.1. Terapi Perilaku Kognitif Pada Pasien Parkinson

Terapi Perilaku Kognitif adalah sebuah metode terapi psikologis yang diberikan untuk mengatasi gejala gangguan psikis, seperti depresi, ansietas, penyalahgunaan obat-obatan terlarang, gangguan perilaku makan, hingga gangguan jiwa berat. Pasien parkinson memiliki risiko yang cukup tinggi untuk mengalami gangguan depresi dan ansietas. Hasil penelitian Marsh et al menyimpulkan peningkatan diagnosis gangguan depresi sekitar 1.86% hingga 10% pada pasien PP.<sup>[19]</sup> Dengan demikian, Terapi Perilaku Kognitif merupakan salah satu jenis terapi yang sering diterapkan bagi pasien PP untuk meningkatkan kualitas hidupnya.

**Tabel 1.** Karakteristik dan hasil studi

No.	Penulis; Tahun	Desain Studi	Lokasi	Populasi Studi		Hasil Studi			
				Ukuran Sampel	Karakteristik sampel	Parameter Pengukuran	Kelompok Perlakuan		Nilai p
							CBT berbasis daring	Kontrol	
1	Dobkin, et al <sup>[25]</sup> ; 2020	Randomized Controlled Trials	New Jersey, Amerika Serikat	72 pasien Parkinson dengan gejala gangguan depresi mayor	Kelompok CBT berbasis daring : 37 pasien; Kelompok kontrol (TAU) : 35 pasien	HAM-D Scale	14.44 (95%CI : 12.97-15.93)	21.33 (95%CI : 19.76-22.89)	<.0001
						Mean Improvement from baseline	6.53 (95% CI, 5.07–7.99)	-0.27 (95% CI, -1.81 - 1.27)	<.0001
						HAM-A Scale	16,48	19,88	<.0001
						BDI Scale	13,09	19,03	<.0001
						Quality of Life (SF-36MCS)	42,54	38,06	0,007
2	Wuthrich, et al <sup>[29]</sup> ; 2019	Randomized Controlled Trials	Sydney, Australia	11 pasien Parkinson dengan gejala ansietas dan depresi yang signifikan	Pasien dengan GAI >6 atau GDS-15 >5) yang sedang mengonsumsi obat psikiatri. Terbagi dalam dua kelompok, yaitu kelompok CBT dan kelompok kontrol (tanpa perlakuan)	Geriatric Depression Scale	3.50 (SD = 2.88)	8.00 (SD = 4.88)	N/A
						Geriatric Anxiety Inventory	7.33 (SD = 5.50)	11.40 (SD = 7.40)	N/A
						Quality of Life (BRE psychological subscale)	13.22 (SD = 2.54)	10.00 (SD = 1.63)	N/A
3	Kraepelien, et al <sup>[30]</sup> ; 2020	Randomized Controlled Trials	Stockholm, Swedia	77 pasien Parkinson dengan gejala gangguan depresi	Pasien dengan WSAS >18, yang dibagi dalam dua kelompok, yaitu kelompok ICBT dan kelompok kontrol	Work and Social Adjustment Scale	21.48 (SD = 1.05)	26.04 (SD = 1.07)	0,002
						HADS-A	6.87 (SD = 0.61)	8.79 (SD = 0.59)	0,007
						HADS-D	6.36 (SD = 0.53)	8.62 (SD = 0.53)	0,011
4	Kraepelien, et al <sup>[31]</sup> ; 2015	Pilot Study	Stockholm, Swedia	13 pasien Parkinson dengan gejala depresi dan ansietas derajat ringan hingga sedang	Pasien Parkinson dengan nilai HADS-A atau HADS-D lebih dari 7 dan dapat mengikuti penelitian dengan cukup sehat	HADS-A	7.6 (SD= 4.1)	N/A	p (pre and post) : 0.118
						HADS-D	7.8 (SD= 2.5)	N/A	p (pre and post) : <0.05
						HADS	15.3 (SD= 6)	N/A	p (pre and post) : <0.05

Abbreviations: HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale); TAU (Treatment as Usual); WSAS (Work and Social Adjustment Scale); HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale); BDI (Beck's Depression Inventory); SF-36MCS (36-item Short Form Survey Mental ComponentScore);BRE(BehavioralResponseEvaluation);

Terapi Perilaku Kognitif menggunakan beberapa prinsip dasar secara psikologis untuk membantu kesembuhan pasien dari gejala depresi dan ansietas. Prinsip tersebut adalah (1) gangguan psikologis, sebagian atau seluruhnya, berakar pada pola berpikir yang keliru dan tidak solutif, (2) gangguan psikologis, sebagian atau seluruhnya, bersumber pada pembelajaran diri terhadap kebiasaan yang keliru, dan (3) seseorang dengan gangguan psikologis dapat mempelajari cara mengatasi gangguan tersebut dan membantu dirinya sendiri untuk mengontrol gejala yang timbul.<sup>[20,21]</sup> Dengan demikian, secara umum, Terapi Perilaku Kognitif memiliki target untuk mengubah pola pikir atau pola kebiasaan seseorang yang keliru untuk membangun kepercayaan diri pasien dan pada akhirnya meringankan gejala gangguan psikisnya. Namun demikian, masing-masing Terapi Perilaku Kognitif memiliki tujuan dan aktivitas yang berbeda yang akan disesuaikan oleh dokter terhadap gejala pasien tertentu.<sup>[22]</sup> Pada pasien Parkinson, Terapi Perilaku Kognitif berfokus pada masalah gangguan depresi maupun ansietas yang sering terjadi.<sup>[23,24]</sup>

### 3.2. Efikasi Terapi Perilaku Kognitif Pada Pasien Parkinson

Pemberian Terapi Perilaku Kognitif pada pasien dengan Penyakit Parkinson telah terbukti memberikan pengaruh perbaikan signifikan terhadap gejala depresi dan ansietas. Sebuah studi *randomized controlled trials* (RCT) oleh Dobkin et al yang dilakukan pada 80 subjek dengan karakteristik rentang usia antara 35-85 tahun, yang diberikan Terapi Perilaku Kognitif selama 10 hari

menunjukkan perbandingan yang signifikan dengan kelompok lain yang tidak diberikan Terapi Perilaku Kognitif.<sup>[25]</sup>

Hasil gejala psikis diukur menggunakan Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) dan Beck Depression Inventory (BDI). Pada akhir penelitian, diperoleh data bahwa 56% pasien kelompok Terapi Perilaku Kognitif melaporkan peningkatan kondisi yang sangat signifikan, berbanding 8% pada kelompok yang tidak diberikan terapi. Di sisi lain, Terapi Perilaku Kognitif juga ditemukan berkaitan dengan peningkatan seluruh skala pengukuran HAMD, seperti *mood*, ansietas, gejala somatik, dan kualitas tidur, yang merupakan salah satu gejala pada pasien parkinson yang sangat mengganggu kualitas hidup.<sup>[25]</sup>

Selain itu, studi Dobkin et al juga melaporkan adanya peningkatan efikasi pada pemberian Terapi Perilaku Kognitif yang dikombinasikan dengan terapi obat-obatan, dibandingkan terapi obat tanpa terapi. Hasil temuan ini sejalan dengan penelitian lainnya oleh Cuijpers et al dan Hollon et al yang menunjukkan hasil yang serupa. Oleh sebab itu, dapat disimpulkan bahwa pemberian Terapi Perilaku Kognitif sebaiknya menjadi pelengkap utama terapi obat-obatan antidepresan untuk meraih hasil terapi yang optimal pada pasien Parkinson dengan gejala depresi dan ansietas.<sup>[25-27]</sup>

### 3.3. Terapi Kognitif Daring: Sebuah Inovasi

Terapi kognitif daring yang diberikan pada studi-studi sebelumnya memiliki konten yang secara umum sama dengan terapi perilaku kognitif konvensional. Pada studi Wuthrich et al (2019),

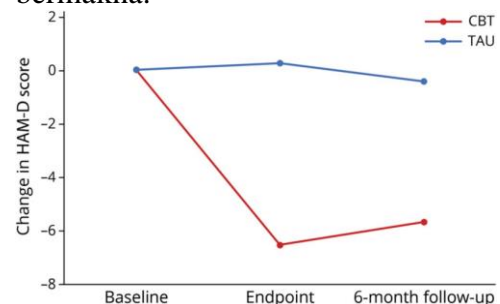
dijelaskan bahwa terapi kognitif yang diberikan ini berfokus pada penanganan masalah depresi dan ansietas pada pasien geriatri. Oleh sebab itu, prinsip terapi yang diberikan adalah psikoedukasi, pelatihan penjadwalan aktivitas, pemantauan suasana hati, tantangan berpikir, dan keterampilan komunikasi. Pada program terapi ini, pasien diberikan contoh kasus khusus mengenai kecemasan dan depresi yang dapat dialami oleh pasien Parkinson. Namun, karena berfokus pada pasien geriatri dengan kemungkinan adanya beberapa gangguan kognitif, proses untuk tantangan kognitif disederhanakan, dan keterampilan relaksasi ditambahkan untuk mengurangi gejala kecemasan.<sup>[29]</sup>

Selain itu, tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara program terapi pada studi yang satu dengan yang lainnya. Perbedaan yang ditemukan adalah tentang modalitas teknologi yang digunakan, seperti studi Dobkin<sup>[25]</sup> dan Wuthrich<sup>[29]</sup> yang menggunakan telepon, sedangkan studi Kraepelien<sup>[30]</sup> menggunakan internet sebagai media untuk melakukan terapi.

Perbaikan nilai depresi dan ansietas yang lebih baik pada intervensi CBT melalui internet maupun telepon dapat disebabkan karena CBT secara daring dapat diakibatkan karena tingkat penyelesaian terapi serta tingkat ketaatan pada regimen terapi yang lebih baik. CBT secara daring memberikan fleksibilitas pada pasien untuk memilih jadwal terapi serta mengurangi beban finansial pasien dari segi transportasi. Pasien juga dapat memilih konten tiap sesi menurut kebutuhan, sehingga terapi lebih fokus terhadap apa yang pasien

butuhkan. Dengan CBT secara daring, pengasuh pasien juga dapat dilibatkan dalam terapi. Hal ini bermanfaat tidak hanya untuk pasien, tetapi juga bagi pengasuhnya, karena pengasuh pasien umumnya memiliki tingkat stres dan depresi yang tinggi juga. Oleh karena itu, program terapi yang bersifat integratif menjadi sangat penting untuk dalam penanganan Penyakit Parkinson.<sup>[28,29]</sup>

Selain itu, dengan semakin beratnya penyakit, penanganan Penyakit Parkinson bergantung pada kesadaran dan keinginan pasien sendiri untuk merawat dirinya, contohnya seperti berolahraga teratur, berobat teratur, dan mengonsumsi obat-obatan yang diresepkan. Depresi dapat menjadi penghambat dalam memenuhi tuntutan pengobatan Penyakit Parkinson. CBT secara daring, yang lebih fokus pada pembelajaran pasien secara mandiri dengan dukungan klinisi lewat telepon, dapat memberdayakan pasien untuk mengaplikasikan mekanisme koping yang lebih baik secara mandiri. Selain meningkatkan akses pasien terhadap terapi, hal ini juga mempromosikan perawatan diri yang lebih baik dan perasaan positif bagi pasien melalui aktivitas yang bermakna.<sup>[10, 29]</sup>



**Gambar 1.** Perbandingan Perbaikan Gejala Depresi pada CBT dan TAU (*treatment as usual*).<sup>[10]</sup>

Dari segi kelayakan dan praktikalitas, ketertarikan pasien

Parkinson terhadap CBT secara daring cukup tinggi. Studi oleh Calleo et al menunjukkan bahwa sebagian besar pasien (67%) lebih memilih CBT melalui telepon dibandingkan tatap muka, dengan setidaknya 1 sesi dilakukan melalui telepon bagi seluruh pasien.<sup>[28]</sup> Hal ini didukung oleh studi Wurtrich et al dan Dobkin et al, dimana terdapat antusiasme tinggi dari komunitas Penyakit Parkinson terhadap CBT melalui telepon serta tingkat adherensi terhadap seluruh regimen terapi yang tinggi.<sup>[10, 25, 29]</sup>

Efektivitas CBT secara daring dapat dipengaruhi beberapa faktor. Pertama adalah durasi Penyakit Parkinson, dimana pasien yang dengan durasi penyakit lebih singkat melaporkan perbaikan yang lebih tinggi (45% dibandingkan 18%). Hal ini memberikan implikasi bahwa CBT lebih efektif pada gejala neuropsikiatri penyakit Parkinson stadium awal.<sup>[30]</sup> Persepsi pasien terhadap empati klinisi dan hubungan pasien-klinisi juga dapat menjadi faktor. Menariknya, sebagian besar partisipan melaporkan persepsi empati yang tinggi selama sesi terapi walaupun dilakukan melalui telepon.<sup>[25, 29]</sup> Studi menunjukkan bahwa dalam konteks hubungan yang baik, seseorang cenderung mengasosiasikan hal-hal positif tanpa umpan balik visual atau nonverbal sekalipun, sehingga pada terapi secara daring, pasien dapat membayangkan klinisi lebih empatik daripada sebenarnya. Akan tetapi, hal ini dapat berubah ketika ada kesulitan atau kecurigaan dalam hubungan dokter-pasien, dimana ketidakberadaan umpan balik visual atau nonverbal dapat memberikan asosiasi negatif. Oleh karena itu, sebagai hubungan dokter-pasien serta

keadaan umum pasien menjadi faktor yang penting dalam menentukan efektifitas dan komitmen pasien terhadap pengobatan.<sup>[15]</sup>

### 3.4. Keterbatasan Studi

Limitasi dari studi yang kami lakukan adalah masih terbatasnya jumlah studi *randomized controlled trial* yang meneliti efikasi terapi kognitif secara daring. Sebagian besar studi merupakan studi pilot dengan jumlah sampel yang relatif kecil. Sebagian besar studi juga tidak membedakan antara pasien yang menggunakan obat-obatan seperti antidepresan, sehingga terdapat risiko bias. Oleh karena itu, dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan desain studi serta metode lebih baik.

## 4. KESIMPULAN

Pandemi Coronavirus Disease 2019 Berdasarkan kajian literatur di atas, dapat disimpulkan bahwa CBT secara daring atau ICBT dapat menjadi terapi alternatif yang efektif untuk mengurangi gejala neuropsikiatri pasien Parkinson, terutama depresi dan ansietas. Secara keseluruhan, studi-studi menunjukkan adanya perbaikan gejala dinilai dari kuesioner terstandar depresi dan ansietas. Intervensi ini diterima dengan baik oleh pasien, dengan tingkat penyelesaian seluruh regimen terapi yang tinggi. Efikasi dari CBT sendiri bergantung pada durasi penyakit, persepsi pasien, serta hubungan dokter-pasien yang baik. Oleh karena itu, kami berharap tinjauan literatur ini dapat menjadi landasan untuk mengembangkan strategi intervensi untuk gejala neuropsikiatri pasien Parkinson yang holistik dan terjangkau.

## 5. SARAN

Kami menyarankan dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efikasi CBT secara daring terutama di negara-negara berkembang seperti Indonesia untuk melihat feasibilitas dan aplikasinya pada negara berkembang. Kami juga menyarankan dilakukannya tinjauan lebih lanjut dengan sistematis maupun kuantitatif (meta-analisis).

## DAFTAR PUSTAKA

- Zhang Q, Yang X, Song H, Jin Y. Cognitive behavioral therapy for depression and anxiety of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2020;39:101111.
- Elkouzi A. What Is Parkinson's? [Internet]. Parkinson's Foundation. 2021 [cited 26 March 2021]. Available from: <https://www.parkinson.org/understanding-parkinsons/what-is-parkinsons>
- Ramasamy B, Karri M, Kalidoss R. Prevalence of non-motor symptoms in Parkinson's disease and its impact on Quality of Life in Tertiary Care Center in India. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2019;0(0):0.
- Moustafa A, Chakravarthy S, Phillips J, Gupta A, Keri S, Polner B et al. Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016;68:727-740.
- Vos T, Abajobir A, Abate K, Abbafati C, Abbas K, Abd-Allah F et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390(10100):1211-1259.
- Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber R, Bhutta Z, Carter A et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1459-1544.
- Barone P, Erro R, Picillo M. Quality of Life and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. *International Review of Neurobiology*. 2017;:499-516.
- Karri M, Ramasamy B, Kalidoss R. Prevalence of non-motor symptoms in Parkinson's disease and its impact on quality of life in tertiary care center in India. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020;23(3):270–4.
- Zhang Q, Hu J, Wei L, Jia Y, Jin Y. Effects of dance therapy on cognitive and mood symptoms in people with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. 2019 Aug;36:12-17.
- Dobkin RD, Mann SL, Gara MA, Interian A, Rodriguez KM, Menza M. Telephone-based cognitive behavioral therapy for depression in Parkinson disease: A randomized controlled trial: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2020;94(16):e1764–73.
- Salari M, Zali A, Ashrafi F, Etemadifar M, Sharma S, Hajizadeh N, et al. Incidence of anxiety in Parkinson's disease

- during the Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *Mov Disord.* 2020;35(7):1095–6.
12. Helmich RC, Bloem BR. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease: Hidden Sorrows and Emerging Opportunities. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(2):351-354.
  13. K. Jaime, P. Javier, P.S. Berta, G.S. Carmen, G. Alexandre, Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia, *Mov. Disord.* 23 (13) (2010) 1889–1896.
  14. American Psychological Association. What is cognitive behavioral therapy. Washington DC: American Psychological Association. Date unknown [cited 2021 Mar 26]. Available from: <https://www.apa.org/ptsd-guideline/patients-and-families/cognitive-behavioral>
  15. Mohr DC, Ho J, Duffecy J, Reifler D, Sokol L, Burns MN, Jin L, Siddique J. Effect of telephone-administered vs face-to-face cognitive behavioral therapy on adherence to therapy and depression outcomes among primary care patients: a randomized trial. *JAMA.* 2012 Jun 6;307(21):2278-85.
  16. Papa SM, Brundin P, Fung VSC, Kang UJ, Burn DJ, Colosimo C, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on Parkinson's disease and movement disorders: COVID-19 pandemic and PD. *Mov Disord.* 2020;35(5):711–5.
  17. IJzerman RVH, van der Vaart R, Evers AWM. Internet-based cognitive behavioral therapy among psychologists in a medical setting: A survey on implementation. *J Med Internet Res.* 2019;21(8):e13432.
  18. Weineland S, Ribbegårdh R, Kivi M, Bygdell A, Larsson A, Vermark K et al. Transitioning from face-to-face treatment to iCBT for youths in primary care – therapists' attitudes and experiences. *Internet Interventions.* 2020;22:100356.
  19. Marsh L. Depression and Parkinson's Disease: Current Knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(12):409.
  20. Villabø MA, Compton SN. Cognitive behavioral therapy. *Pediatric Anxiety Disorders.* 2019. p. 317–34.
  21. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJ, Sawyer AT, Fang A. The efficacy of cognitive behavioral therapy: A review of meta-analyses. *Cognitive Therapy and Research.* 2012;36(5):427–40.
  22. Santoft F, Axelsson E, Öst LG, Hedman-Lagerlöf M, Fust J, Hedman-Lagerlöf E. Cognitive behaviour therapy for depression in primary care: Systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine.* 2019;49(8):1266–74.
  23. Reynolds GO, Saint-Hilaire M, Thomas CA, Barlow DH, Cronin-Golomb A. Cognitive-Behavioral Therapy for Anxiety in Parkinson's Disease. *Behav Modif.* 2020;44(4):552–79.
  24. Egan SJ, Laidlaw K, Starkstein S. Cognitive behaviour therapy for depression and anxiety in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease.* 2015;5(3):443–51.
  25. Dobkin RD, Menza M, Allen LA, Gara MA, Mark MH, Tiu J, et al. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease:



- A randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2011;24(4):206–214.
26. Hollon SD, DeRubeis RJ, Fawcett J, Amsterdam JD, Shelton RC, Zajecka J, et al. Effect of cognitive therapy with antidepressant medications vs antidepressants alone on the rate of recovery in major depressive disorder a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(10):1157–64.
  27. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: A meta-analysis. *World Psychiatry*. 2014;28(3):210–7.
  28. Calleo JS, Amspoker AB, Sarwar AI, Kunik ME, Jankovic J, Marsh L, et al. A pilot study of a cognitive-behavioral treatment for anxiety and depression in patients with Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2015;28(3):210–7.
  29. Wuthrich VM, Rapee RM. Telephone-delivered cognitive behavioural therapy for treating symptoms of anxiety and depression in Parkinson's disease: A pilot trial. *Clin Gerontol*. 2019;42(4):444–53.
  30. Kraepelien M, Schibbye R, Månsson K, Sundström C, Riggare S, Andersson G, et al. Individually tailored internet-based cognitive-behavioral therapy for daily functioning in patients with Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *J Parkinsons Dis*. 2020;10(2):653–64.
  31. Kraepelien M, Svenningsson P, Lindefors N, Kaldo V. Internet-based cognitive behavioral therapy for depression and anxiety in Parkinson's disease — A pilot study. *Internet Interv [Internet]*. 2015;2(1):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.invent.2014.11.006>

# KEUNTUNGAN DARI PENGGUNAAN PROSTRATIN DALAM MEMBALIKKAN LATENSI DAN ERADIKASI HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

Pemanfaatan Ekstrak Tanaman Obat dalam Mengatasi Latensi dan  
Eradikasi HIV secara keseluruhan

Nadine Aurelie,<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: 01 – 05 – 2022

Selesai revisi: 19 – 05 – 2022

### DOI :

10.53366/jimki.v10i.520

**Pendahuluan:** Selama puluhan tahun, HIV telah menyebabkan dampak buruk kepada komunitas dengan kemunculan populasi rentan. Walaupun kondisi ini dapat distabilkan dengan penggunaan obat antiretroviral, muncul masalah lain seperti toksisitas dan resistensi obat akibat pemakaian jangka panjang. Oleh karena itu, para peneliti mencoba mengambil pendekatan berbeda dalam eradikasi infeksi HIV, yakni *shock and kill* dengan menggunakan *latency reversal agent*. Salah satu kandidat yang menjanjikan adalah prostratin, senyawa yang diperoleh dari ekstrak tanaman obat.

**Pembahasan:** Selain reaktivasi sel yang terinfeksi HIV dan berada dalam tahap laten, penggunaan prostratin dapat mempersiapkan sistem imun tubuh dalam eliminasi infeksi HIV, sehingga memperbesar kemungkinan kesembuhan seseorang. Kombinasi dengan obat-obat farmakologi lain juga dapat meningkatkan efektivitas sinergi dalam pendekatan *shock and kill*, sehingga mampu memaksimalkan eradikasi infeksi HIV secara keseluruhan.

**Simpulan:** Oleh karena itu, berdasarkan pembahasan yang telah dipaparkan di atas, dapat disimpulkan bahwa penggunaan prostratin dapat memberikan beberapa keuntungan yang sebelumnya tidak didapatkan dari penggunaan agen pembalikkan latensi lain. Dengan demikian, penggunaan prostratin dapat membawa manusia lebih dekat untuk membasmi infeksi HIV secara total.

**Kata Kunci:** Agen pembalikkan latensi, HIV, Prostratin, Latensi, Syok dan pembunuhan

## THE EDGE PROVIDED BY PROSTRATIN UTILIZATION IN REVERSING LATENCY AND ERADICATING HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

### The Application of Medicinal Plant Extract to Overcome Latency and Eradicate Human Immunodeficiency Virus Completely

#### ABSTRACT

**Background:** For decades, HIV has caused severe impact toward society by generating vulnerable population. Even though this condition can be kept stable with antiretroviral usage, other issues including toxicity and resistance emerge due to long term utilization. Therefore, researchers have taken new approach to eradicate HIV infection, which is through shock and kill pace using latency reversal agent. One of the promising candidates is prostratin, compound obtained from medicinal plant extract.

**Discussion:** Aside of reactivating latent HIV-infected cell, prostratin can also prepare related immune system function to combat and eliminate HIV infection, enhancing success chance to obtain full recovery. Combination alongside with other pharmacotherapy agents can further escalate synergist effectivity in shock and kill approach, thus maximizing eradication of HIV infection completely.

**Conclusion:** Therefore, based on the discussion that has been explained above, it can be sum up that prostratin has several advantages compared to other latency reversal agents. Thus, prostratin application might bring one step closer for mankind to annihilate HIV infection completely.

**Keywords:** HIV, Latency, Latency reversal agent, Prostratin, Shock and kill

#### 1. PENDAHULUAN

As one of the major burdens of society, Human Immunodeficiency Virus (HIV) has been a scourge in medical field. It was not until the discovery of antiretroviral therapy (ART) that the devastating progressive effect toward immune system could be suppressed into baseline. However, the sneaky method granted from reverse transcriptase enzyme allows HIV to integrate its genetic information to host cellular genome, providing temporary safe sanctuary from immune

surveillance. In the right time when the host immune deescalates, the latent HIV will be reactivated once more and continue to cause havoc particularly toward one of the specific t cell subtypes, CD4+, until the host succumbs from severe opportunistic infection<sup>[1,2]</sup>.

Theoretically, population infected by HIV can remain stable as long as they take ART appropriately and treat the opportunistic infection accordingly. Nevertheless, the long-term medication arises new issue such as toxicity and drug

resistance, prompting the scientist to research and update medication line continuously. Therefore, alternative method must be discovered to tackle this endless issue. One of the proposed methods is latency reversal agent (LRA) obtained from nature, Prostratin<sup>[1,2]</sup>.

## 2. PEMBAHASAN

One of the cunning moves made by HIV is to sneak its genetic information to host cellular genome, thus the hybrid gene, provirus, replicates coincidentally with normal cell replication cycle. Even though the viremia level can be kept in check through ART, HIV infection still persists nonetheless. Scientist starts to look for another alternative to eradicate HIV wholly. Scanning for window of opportunity, researcher tries to reverse latency state, providing vulnerable moment for HIV-infected cell to be targeted by host immune system or other pharmacotherapies that can annihilate HIV. This project is called shock and kill pace<sup>[1,2]</sup>.

The agents that have been discovered to induce such effects are called LRA. As the technology advances, there have been long lists of LRA candidates that can be tested, each with different molecular intervening methods, pertaining complex method to unravel HIV latency. However, not all can achieve success when tested at in vivo subject. Researchers found out that the reason behind that ineffectiveness are caused by altered or weakened immune agents that play crucial roles in

eliminating HIV such as natural killer cell in front line and CD8+ in adaptive response. For example, couple LRA candidates that inhibit HDAC such as Romidepsin and Panobinostat that influence immune function as well. The deficiency of CD8+ is also related to escape mutation where HIV-infected cells are not recognized, or in the state of dysfunctional/exhausted commonly found at chronic condition. Therefore, it is crucial to find the right selection of drug that can support immune defense at the same time. One of the listed candidates is Prostratin<sup>[1-4]</sup>.

Prostratin is classified into Phorbol ester. This compound was initially found at poisonous plant native from New Zealand, *Pimela prostrata*. Then, this compound was also discovered at *Homalanthus nutans*, medicinal plant from Samoa. This plant is usually used by traditional healers to treat yellow fever symptom from viral hepatitis. Aside from activating latent HIV-infected cell, other study suggested that prostratin can also inhibit entry step of HIV replication cycle through CD4 and CXCR4 and CCR5 down-modulation, assisting further in HIV annihilation<sup>[2,5]</sup>.

As a potent protein kinase C (PKC), prostratin can reactivate provirus through NF-kappaB (NF- $\kappa$ B) and AP-1 signal transduction. Contrast to the other potent PKC activator fellow phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA), prostratin does not promote tumor, thus providing safe insurance to the patient. During in vitro test, prostratin

demonstrated proviral transcription induction, along with pro-inflammatory cytokine upregulation, including tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and IL-1B. Whereas, during ex vivo experiment, prostratin and other non-tumor promoting phorbol esters 12-deoxyphorbol 13-phenylacetate (DPP) were capable of reversing latency in cell and most importantly inducing T cell activation to clear reactivated infected cells<sup>[2,5]</sup>.

Although there has been no in vivo test, the obtained data thus far had shown great promise in prostratin utilization compared to current LRA combinations that can only produce secluded wanted results. Still, in order to achieve optimal results, LRA combination and adjuvant pharmacotherapy are required, especially with the heterogeneity found at different HIV-infected cell, each with distinct drug sensitivity response<sup>[2,4,6]</sup>. So far, the tested combination with synergistic reactivation result is Vorinostat, TSA, JQ1 (BRD main inhibitor, combination proved not immunosuppressive), HDACi (Romidepsin or Panobinostat), hexamethylene bisacetamide (HMBA, P-TEFb release enhancer), Galectin-9, and TLR-8 agonist (low activity in patient T cells for the record)<sup>[2]</sup>.

Further study can be easily reproduced synthetically as prostratin can be easily obtained from phorbol alteration at third carbon ring through the addition of acetate side chain. Even, prostratin analogue such as phorbol-13-monoesters produces more potent result at least 10

times. Further alteration can be investigated in order to reach maximum potential<sup>[5,7,8]</sup>.

### 3. KESIMPULAN

Proposing chronic issue to HIV-infected population, various alternatives have been explored to put an end to this never-ending ailment. The most recent inspection is focused on LRA application through shock and kill approach. However, not all candidates provide satisfactory result due to heterogenous and complex mechanism comprising HIV reactivation and eradication.

Among all candidates, prostratin stands out as a promising choice. Not only can prostratin reactivate latent HIV, but also deescalate early HIV replication cycle, increase pro-inflammatory cytokine, induce T cell and natural killer cell activation. Therefore, prostratin utilization supports immune system function needed to clear the reactivated cells in addition of reversing the latency, providing one step closer in HIV total eradication.

However, to ensure the efficacy and safety of prostratin in human, further studies are required, especially concerning any short- or long-term effects developed after prostratin usage. More investigations regarding the best model of prostratin alterations and pharmacotherapy combinations are also crucial to increase the efficacy and safety of prostratin application in human as well, ensuring remarkable result to annihilate HIV infection wholly.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Margolis DM, Garcia JV, Hazuda DJ, Haynes BF. *Latency reversal and viral clearance to cure HIV-1. Science.* 2016; 353(6297): aaf6517.
2. Spivak AM, Planelles V. *Novel latency reversal agents for HIV-1 cure. Annu Rev Med.* 2018; 69: 421-36.
3. Desimio MG, Giuliani E, Ferraro AS, Adorno G, Doria M. *In vitro exposure to prostratin but not bryostatin-1 improves natural killer cell functions including killing of CD4+T cells harboring reactivated Human Immunodeficiency Virus. Front Immunol.* 2018; 9: 1514.
4. Ait-Ammar A, Kula A, Darcis G, Verdikt R, De Wit S, Gautier V. *Current status of latency reversing agents facing the heterogeneity of HIV-1 cellular and tissue reservoirs. Front Microbiol.* 2020; 10: 3060.
5. Cragg GM, Newman DJ, Kingston DGI. *Comprehensive natural products II. Vol. 2, Natural products structural diversity-II secondary metabolites: Sources, structures, and chemical biology.* Amsterdam: Elsevier; 2010. Chapter 2, Terrestrial plants as a source of novel pharmaceutical agents; p.5-39.
6. Grau-Exposito J, Luque-Ballesteros L, Navarro J, Curran A, Burgos J, Ribera E, et al. *Latency reversal agents affect differently the latent reservoir present in distinct CD4+ T subpopulations. PLoS Pathog.* 2019; 15(8): e1007991.
7. Beans EJ, Fournogerakis D, Gauntlett C, Heumann LV, Kramer R, Marsden MD, et al. *Highly potent, synthetically accessible prostratin analogs induce latent HIV expression in vitro and ex vivo. Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110(29): 11698-703.
8. Wender PA, Kee J, Warrington JM. *Practical synthesis of prostratin, DPP, and their analogs, adjuvant leads against latent HIV. Science.* 2008; 320(5876): 649-52.

## VAKSIN HPV SEBAGAI STRATEGI PENCEGAHAN KANKER SERVIKS DI INDONESIA

Kemal Akbar Suryoadji<sup>1</sup>, Alifaturrasid Syafaatullah Ridwan<sup>2</sup>, Fitriyadi  
Kusuma<sup>3</sup>

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

### Korespondensi:

*Kemal Akbar Suryoadji*

### Email Korespondensi:

*kemal.akbar@ui.ac.id*

### Riwayat Artikel

Diterima: 15 – 03 – 2021

Selesai revisi: 28 – 10 – 2021

### DOI :

10.53366/jimki.v10i1.521

**Pendahuluan:** Kanker Serviks merupakan kanker ketiga terbanyak pada wanita di dunia dan kedua terbanyak pada wanita di Indonesia. Kanker serviks menyumbang 7,5% kematian akibat kanker di Dunia dan sebagian besar berasal dari negara berkembang termasuk Indonesia. Penyebab dari kanker serviks adalah HPV risiko tinggi dan sebenarnya dapat dicegah melalui vaksin HPV risiko tinggi yang telah tersedia di seluruh dunia termasuk Indonesia.

**Pembahasan:** Vaksin HPV telah terbukti efektif untuk menjadi pencegahan kanker serviks yang diketahui dapat menurunkan insidensi hingga 90%. Berbagai sediaan vaksin HPV telah terbukti aman untuk diberikan kepada pasien. Kondisi di Indonesia saat ini menjadikan vaksin HPV sebagai vaksin yang wajib diberikan sebagai bagian dari program bulan imunisasi anak sekolah menjadi upaya langkah pencegahan kanker serviks kepada masyarakat di masa depan.

**Simpulan:** Vaksin HPV memiliki efektivitas dan efek samping yang aman untuk diberikan kepada masyarakat secara luas. Kebijakan di Indonesia untuk mewajibkan pemberian vaksin HPV pada program bulan imunisasi anak sekolah merupakan langkah yang tepat sebagai pencegahan kanker serviks.

**Kata Kunci:** Kanker Serviks, Pencegahan, Vaksin HPV

## HPV VACCINE AS A CERVICAL CANCER PREVENTION STRATEGY IN INDONESIA

### ABSTRACT

**Background:** Cervical cancer is the third most common cancer in women in the world and the second most common in women in Indonesia. Cervical cancer accounts for 7.5% of cancer deaths in the world and most of them come from developing countries including Indonesia. The cause of cervical cancer is high-risk HPV and can actually be prevented through high-risk HPV vaccines that are available throughout the world, including Indonesia.

**Discussion:** The HPV vaccine has been shown to be effective in preventing cervical cancer, which is known to reduce the incidence by up to 90%. Various preparations of the HPV vaccine have been shown to be safe to give to patients. Conditions in Indonesia currently make the HPV vaccine a mandatory vaccine given as part of the school children's immunization month program as an effort to prevent cervical cancer for the community in the future.

**Conclusion:** The HPV vaccine has effectiveness and side effects that are safe to be given to the public at large. The policy in Indonesia to require the provision of the HPV vaccine in the schoolchildren's immunization month program is the right step to prevent cervical cancer.

**Keywords:** Cervical Cancer, HPV Vaccines, Prevention

### 1. PENDAHULUAN

Secara global, kanker serviks adalah kanker nomor tiga di kalangan wanita dalam hal kasus baru per tahun. Kanker serviks menjadi mayoritas (85%) dari beban kanker di negara-negara berkembang. Kanker serviks menyumbang 7,5 % dari semua kematian akibat kanker wanita secara global pada tahun 2012, dan ditemukan bahwa mortalitas akibat kanker serviks lebih tinggi di negara-negara berkembang[1]. Kanker Serviks juga merupakan kanker kedua terbesar pada wanita di Indonesia dan menyumbang 5,4% kanker serviks di dunia[2].

WHO Wilayah Asia Tenggara baru-baru ini mengembangkan strategi pengendalian kanker serviks di Wilayah Negara Asia Tenggara. Strategi ini merekomendasikan pendekatan menuju pengendalian

kanker serviks yang komprehensif termasuk kebijakan terhadap vaksin HPV. Vaksin *human papillomavirus* (HPV) adalah salah satu intervensi yang direkomendasikan untuk anak perempuan berusia 9-13 tahun untuk pencegahan primer. Program skrining kanker serviks dengan menggunakan tes skrining yang hemat biaya dapat diterapkan untuk deteksi dini kondisi pra-kanker dan kanker. Sistem kesehatan perlu diperkuat untuk layanan perawatan preventif, kuratif dan paliatif untuk kanker[3].

Vaksin HPV merupakan salah satu intervensi yang direkomendasikan untuk pengendalian kanker serviks di seluruh dunia. Program vaksin HPV telah menjadi program imunisasi nasional di lebih dari 60 negara di seluruh dunia. Sementara biaya vaksin telah menjadi tantangan besar,



telah terjadi penurunan biaya dalam beberapa tahun terakhir. Kontribusi dari para donor dan Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI), aliansi vaksin juga telah memfasilitasi pengadaan dengan harga yang terjangkau untuk negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah[4].

Artikel ini akan membahas vaksin HPV sebagai pencegah kanker serviks. Penjelasan lebih lanjut mengenai vaksin HPV akan terbagi menjadi seberapa efektif vaksin HPV terhadap kanker serviks, apa efek samping yang dapat muncul akibat vaksin HPV, dan saat ini bagaimana program vaksin HPV yang dijalankan secara nasional di Indonesia maupun secara global di dunia.

## 2. PEMBAHASAN

### 2.1 Efektivitas Vaksin HPV terhadap Kanker Serviks

Vaksin HPV memiliki tiga jenis vaksin yang tersedia secara komersial: bivalen, quadrivalent, dan nonvalent. Vaksin quadrivalent melindungi terhadap empat tipe HPV (6, 11, 16 dan 18) dan vaksin bivalen melindungi terhadap dua HPV tipe 16 dan 18. Vaksin nonavalen (sembilan valen) yang baru-baru ini diperkenalkan melindungi terhadap lima tipe HPV 31, 33, 45, 52 dan 58 selain jenis yang tercakup dalam vaksin quadrivalent[5].

Ketiga vaksin yang tersedia (bivalen, quadrivalent, dan nonavalent) diberikan secara intramuskular. Data dari beberapa uji klinis di kalangan wanita muda (15-26 tahun) menunjukkan profil imunogenisitas yang sangat baik untuk semua vaksin yang diuji. Meskipun studi kemanjuran tidak dilakukan pada populasi remaja target, studi yang menjembatani

imunogenisitas mendokumentasikan respons imun yang kuat dan profil keamanan[6].

Kanker yang berpotensi dicegah oleh ketiga vaksin tersebut diperkirakan dalam sebuah penelitian di AS berdasarkan data sekunder yang tersedia dari berbagai sumber. Vaksin HPV 16/18 mencegah sebagian besar kanker serviks (66,2%)[5].

Berdasarkan Williams gynecology (2016) menyatakan bahwa vaksin HPV risiko tinggi dapat menurunkan insidensi kanker serviks hingga 90%. Namun pencegahan dilakukan terhadap HPV yang menginfeksi setelah vaksin diberikan, sehingga tidak dapat mencegah kanker serviks yang sebelumnya telah menginfeksi[7].

Secara efektivitas, vaksin HPV dapat menurunkan risiko kanker serviks secara drastis. Sehingga dapat dijadikan solusi yang tepat untuk pencegahan kanker serviks bagi wanita. Namun, kekhawatiran dapat muncul berupa apa selanjutnya efek samping yang akan ditimbulkan setelah diberikan vaksin HPV pada pasien.

### 2.2 Efek Samping dari Vaksin HPV

Komite Penasihat Global untuk Keamanan Vaksin (GACVS) telah merilis pernyataan tahun 2013 dan 2014 mengenai keamanan vaksin berdasarkan bukti yang tersedia. Berdasarkan pengamatan komite ini, vaksin HPV tidak menimbulkan efek samping yang serius seperti sinkop, anafilaksis, tromboemboli vena, hasil kehamilan yang merugikan dan stroke[8,9]. Pada Desember 2015 GACVS menegaskan kembali keamanan vaksin berdasarkan data pada lebih dari 200 juta dosis vaksin

HPV yang telah terdistribusi sejak 2006[10].

Pada pelaksanaan vaksinasi, staf kesehatan yang bertanggung jawab perlu diberikan edukasi mengenai efek samping umum dari vaksin. Dalam uji klinis vaksin bivalen dan quadrivalent, terdapat efek samping ringan seperti nyeri pada tempat suntikan yakni pada sekitar 83-93% pasien yang menerima kedua vaksin. Efek samping ringan lainnya yg dilaporkan berupa sakit kepala dan kelelahan yakni sebesar 50-60% dari kelompok yang divaksinasi[11].

Efek samping yang dapat timbul dari penerima vaksin HPV sebagian besar bersifat ringan, bahkan efek samping yang serius disangkal berdasarkan distribusi yang telah diamati di banyak pasien penerima vaksin sebelumnya. Sehingga para wanita calon penerima vaksin HPV sebagai upaya pencegahan kanker serviks dapat lebih merasa aman untuk mendapatkan vaksin. Selanjutnya juga menjadi pokok bahasan yang penting mengenai bagaimana program dan kebijakan dari pemerintah terkait vaksin HPV agar dapat diterima oleh masyarakat secara menyeluruh.

### **2.3 Kebijakan dan Rekomendasi Vaksin HPV di Dunia dan Indonesia**

Komite Penasihat Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC) bagian Praktik Imunisasi (ACIP) telah mengembangkan rekomendasi mengenai semua vaksinasi di Amerika Serikat, termasuk pada vaksinasi HPV. Rekomendasi ACIP saat ini untuk vaksinasi HPV adalah[12]:

- Anak-anak dan orang dewasa berusia 9 hingga 26 tahun. Vaksinasi HPV secara rutin direkomendasikan pada usia 11 atau 12 tahun; vaksinasi dapat dimulai pada usia 9 tahun. Vaksinasi HPV direkomendasikan untuk semua orang hingga usia 26 tahun yang tidak divaksinasi sebelumnya secara memadai.
- Dewasa berusia 27 hingga 45 tahun. Meskipun vaksin HPV disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) untuk diberikan hingga usia 45 tahun, vaksinasi HPV tidak dianjurkan untuk semua orang dewasa berusia 27 hingga 45 tahun. Sebaliknya, ACIP merekomendasikan agar dokter mempertimbangkan untuk berdiskusi dengan pasien mereka dalam kelompok usia ini yang tidak cukup divaksinasi sebelumnya apakah vaksinasi HPV tepat untuk mereka. Vaksinasi HPV pada rentang usia ini memberikan manfaat yang lebih kecil karena lebih banyak orang yang telah terpapar virus tersebut.
- Orang yang sedang hamil. Vaksinasi HPV harus ditunda sampai setelah kehamilan, tetapi tes kehamilan tidak diperlukan sebelum vaksinasi. Tidak ada bukti bahwa vaksinasi akan mempengaruhi kehamilan atau membahayakan janin.

Vaksin HPV diberikan sebagai serangkaian suntikan. ACIP menentukan jadwal pemberian dosis yang berbeda, tergantung pada usia saat seri vaksinasi dimulai. Anak-anak yang memulai rangkaian vaksin

sebelum ulang tahun ke-15 mereka hanya membutuhkan dua dosis untuk mendapatkan perlindungan penuh. Orang yang memulai rangkaian pada usia 15 tahun atau lebih dan orang yang memiliki kondisi tertentu yang melemahkan sistem kekebalan memerlukan tiga dosis untuk sepenuhnya terlindungi[13].

Riskesdas (2018) memperkirakan kejadian kanker serviks di Indonesia adalah 179 per 100.000 wanita, dengan 32.469 kasus baru 18.279 kematian pada tahun 2018. Indonesia menyumbang 5,8% kejadian global kanker serviks[14].

Data pasien kanker serviks di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo sebagai pusat rujukan nasional pada 2009-2019 menunjukkan 80,6% pasien datang dengan stadium lanjut, sehingga pencegahan kanker serviks sangat dibutuhkan yang dapat dilakukan dengan vaksin [15].

Pedoman vaksin HPV untuk perempuan dari Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia pada tahun 2017 mengungkapkan bahwa vaksin HPV yang dapat dilakukan berupa *bivalen* atau *quadrivalent* yang sudah banyak beredar di Indonesia. Efektivitas maksimal untuk pemberian vaksin dapat diberikan kepada wanita berusia 9-26 tahun atau yang belum aktif secara seksual. Usia maksimal wanita penerima vaksin adalah hingga 55 tahun. Namun dengan dilakukannya vaksin, deteksi dini seperti Pap Smear atau IVA tetap perlu dilakukan minimal 3 tahun sekali. Serta ibu hamil di Indonesia tidak direkomendasikan untuk vaksin HPV, melainkan menunggu hingga proses kelahiran atau kehamilan selesai [16].

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada April 2022

ini mengeluarkan pernyataan bahwa vaksin HPV akan menjadi salah satu vaksin wajib yang dibiayai oleh pemerintah. Target penerima vaksin HPV sendiri akan ditujukan kepada anak sekolah sebagai bagian dari program Bulan Imunisasi Anak sekolah (BIAS) untuk anak kelas 5 atau 6 SD. Target dari KEMENKES RI diharapkan program ini pada tahun 2023 sudah dilaksanakan di semua provinsi dan kabupaten/kota[17].

Baik pemerintah di Indonesia maupun organisasi kesehatan di Dunia telah membuat rekomendasi dan kebijakan yang komprehensif mengenai pemberian vaksin HPV. Diharapkan vaksin HPV menjadi upaya solutif terhadap penurunan kanker serviks di Indonesia maupun di dunia. Khususnya di Indonesia sendiri, dengan adanya kebijakan wajib vaksin HPV untuk wanita sangat diharapkan dapat menurunkan angka kanker serviks dan angka kematian wanita di masa depan khususnya yang disebabkan oleh kanker.

### 3.KESIMPULAN

Vaksin HPV memiliki efektivitas yang baik untuk menurunkan insidensi kanker serviks dan juga efek samping yang aman. Pemberian kanker serviks sebagai program yang diwajibkan oleh pemerintah Republik Indonesia untuk diberikan kepada wanita sebelum aktif secara seksual adalah langkah yang sangat tepat sebagai pencegahan kanker serviks di Indonesia yang merupakan salah satu kanker dengan penyebab kematian dan insidensi terbanyak. Serta dibutuhkan kerjasama yang baik dari masyarakat untuk kooperatif terhadap program ini agar dapat mencegah kanker serviks bersama-sama.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. World Health Organization. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. 2012. [cited 2022 May 1]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>
2. Beban kanker di Indonesia [Internet]. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2019. [cited 2022 May 1]. Available from: <https://pusdatin.kemkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/infodatin/Infodatin-Kanker-2019.pdf>
3. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. Strategic framework for the comprehensive control of cancer cervix in south-east asia region. New Delhi: WHO; 2015. [cited 2022 May 1]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/152098/9789290224723-MRH.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
4. Sankaranarayanan R. HPV vaccination: The most pragmatic cervical cancer primary prevention strategy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131:33–5.
5. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, Lynch CF, Hernandez BY, Lyu CW, et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107:djv086.
6. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014;89:465–91.
7. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. *Williams gynecology.* 3rd ed. New York:McGraw-Hill Medical; 2016. P.737-8
8. World Health Organization. Global advisory committee on vaccine safety update on hpv vaccines, geneva 17 december. WHO. 2013.
9. World Health Organization. Global advisory committee on vaccine safety, statement on the continued safety of hpv vaccination. WHO. 2014.
10. World Health Organization. Global advisory committee on vaccine safety, statement on safety of hpv vaccines: 17 december, 2015. WHO. 2015.
11. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 5):F123–38.
12. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, et al. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2019; 68(32):698–702.
13. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination — Updated recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2016; 65:1405–1408.
14. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Riset Kesehatan Dasar* 2018. 2018.
15. Kusuma F, Suryoadji KA, Adrian M, et al. Socio-demographic profiles of cervical cancer patients at cipto mangunkusumo hospital -

- 2009-2019 and its association with cancer stages at diagnosis. *CDK*. 2022;49(5):245-7.
16. Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia. Jadwal imunisasi dewasa: rekomendasi satgas imunisasi dewasa papdi tahun 2017. PAPDI. 2017.
  17. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Kemenkes tambah 3 jenis vaksin imunisasi rutin, salah satunya hpv. KEMENKES RI. [Internet]. 2022. [cited 2022 May 1]. Available from:  
[https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/rilis-media/20220423/2939708/39708/#:~:text=Imunisasi%20rutin%20merupakan%20program%20pemerintah,Human%20Papilloma%20Virus%20\(HPV\).&text=Adapun%20penambahan%203%20imunisasi%20adalah,Human%20Papilloma%20Virus%20\(HPV\).](https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/rilis-media/20220423/2939708/39708/#:~:text=Imunisasi%20rutin%20merupakan%20program%20pemerintah,Human%20Papilloma%20Virus%20(HPV).&text=Adapun%20penambahan%203%20imunisasi%20adalah,Human%20Papilloma%20Virus%20(HPV).)