

ABDUCENS

ACADEMIC BUNDLE OF CREATIONS

EXTERNAL COMPETITIONS BY AMSA-UNHAS 2024/2025

HASANUDDIN SCIENTIFIC FAIR 2024

LITERATURE REVIEW

HASANUDDIN SCENTIFIC FAIR

2024

PD-1 AND PDL-1 IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS: EMERGING HOPE FOR THE FUTURE OF LUNG CANCER IMMUNOTHERAPY

MUHAMMAD ZULMI RAMADHANI
MUHAMMAD RIZA ILYASA
REX JEREMY SANTOSO

FINALIST

Hasanuddin Scientific Fair 2024

Hasanuddin Scientific Fair 2024

PD-1 and PDL-1 Immune Checkpoint Inhibitors: Emerging Hope For The Future Of Lung Cancer Immunotherapy

The Development And Use Of Genetic, Biomolecular Or Immunological Sciences In The Prevention, Diagnosis, Therapy Or Rehabilitation Of Oncological Diseases.

Muhammad Zulmi Ramadhani, Muhammad Riza Ilyasa, Rex Jeremy Santoso

Abstract

Background: Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide, with non-small cell lung cancer (NSCLC) being the most common type. Despite advances in treatment, the prognosis remains poor, with a five-year survival rate of only 18.6%. Immune checkpoint inhibitors targeting the PD-1 and PD-L1 pathways have emerged as a promising approach as the first-line treatment in combating cancer cells.

Objectives: This literature review aims to evaluate the efficacy of PD-1 and PD-L1 immune checkpoint inhibitors (atezolizumab, pembrolizumab, durvalumab, and nivolumab) in treating NSCLC. It also explores the potential for these inhibitors to improve survival rates and quality of life for patients compared to conventional therapies.

Methods: A systematic literature search was conducted using databases such as PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, and NCBI, focusing on studies published in the last 10 years. Keywords included "PD-1", "PD-L1", “NSCLC”, "lung cancer", and “immunotherapy”. Articles were selected based on their relevance and validity.

Results: The review found that all four inhibitors significantly improve overall and progression-free survival compared to traditional chemotherapy. Atezolizumab and pembrolizumab show enhanced efficacy in patients with high PD-L1 expression. Durvalumab, in combination with tremelimumab or chemotherapy, provides additional benefits by overcoming resistance mechanisms. Nivolumab demonstrates broad effectiveness across NSCLC subtypes, offering durable responses and improved survival rates.

Conclusion: PD-1 and PD-L1 inhibitors offer substantial benefits in NSCLC treatment, including increased survival rates and reduced need for aggressive therapies. Further research should focus on optimizing combination therapies and identifying predictive biomarkers to expand the therapeutic benefits of these inhibitors.

Keywords: *PD-1, PDL-1, Lung Cancer, NSCLC, Immunotherapy*

INTRODUCTION

Cancer is still the most feared disease today, not only because of its very little and expensive treatment but also the high number of mortality. There are many types of cancer and one of the most frightening is Lung Cancer. Lung Cancer is the deadliest cancer with 1.76 million deaths from lung

Hasanuddin Scientific Fair 2024

cancer expected in 2018 (18.4% of all cancer fatalities). The prognosis for lung cancer is often dismal; only 18.6% of patients will survive for five years. Smoking is thought to be the cause of 80% of lung cancer cases, whereas never smokers account for 10% to 25% of instances. The other significant reasons are exposure to environmental carcinogens such radon gas, asbestos, or other pollutants [1]. Lung cancer cases and mortality keeps increasing every year, The global data in 2022 which covers 185 countries and 36 types of cancers show that Lung cancer accounted for 2.5 million new cases globally, or 12.4% of all new cases, making it the most common cancer. Moreover, The most common cause of cancer-related deaths (1.8 million, or 18.7% of all cancer-related deaths) was lung cancer. Although there are differences in cancer incidence and mortality by sex, the most frequent disease diagnosed and the primary cause of cancer-related death was lung cancer for men, while for women it was second in terms of cases and death [2].

The World Health Organization (WHO) classifies lung tumors into two main groups: non-small cell lung cancer (NSCLC), which accounts for 80–85% of all instances of lung cancer, and small cell lung cancer (SCLC), which accounts for the remaining 15% of cases. Large cell carcinoma (LCC), squamous cell carcinoma (LUSC), and adenocarcinoma (LUAD) are further subtypes of non-small cell lung cancer [3]. Actually, our body already has an immune system to fight cancer cells. However, what makes cancer so frightening is its ability to evade our body's immune system, one way being by expressing checkpoint inhibitors that can kill our own cells.

The use of immunotherapy, in particular the suppression of different checkpoints that regulate host T cell activation, represents a paradigm change in the treatment of cancer. Interaction between Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand PD-L1 has become a popular method for cancer cells to avoid being attacked by the host's immune system (1). When activated, PD-1 is expressed on B cells, natural killer cells, and CD8+ T cells in the context of persistent antigen exposure. On host tissues, the interaction of PD-1 with either PD-L1 or PD-L2 results in the T cell proliferation restricted by the suppression of TCR signaling and CD28 costimulation contacts with the target cells, which finally causes them to become inactive and lose ability to proliferate. Localized factors stimulate PDL-1 expression in which it represents the implementation of the cancer cell to protect themself from T cell mediated response. As a result of this novel approach to cancer treatment, therapeutic monoclonal antibodies that block PD-1 or PD-L1 are now in clinical development. While atezolizumab, and durvalumab inhibit PD-L1, pembrolizumab and nivolumab target PD-1. When taken as a whole, these drugs have approval for the treatment of numerous cancers, such as head and neck squamous cell cancer, renal cell carcinoma (RCC), urothelial carcinoma, Merkel cell carcinoma, gastric carcinoma, and hepatocellular carcinomas, as well as non-small-cell lung cancer (NSCLC) [4]. This literature review will focus on a few examples of immune checkpoint inhibitors.

Student Center Lantai 2 Fakultas Kedokteran
tas Hasanuddin
rintis Kemerdekaan 11 Km, Makassar, 90245
Person: Fuad Fahri Rizqullah (+6285399619293),
Ariz Shilham (+6285254555690)

Hasanuddin Scientific Fair 2024

Image 1. PD-1 and PDL-1 interaction result in inhibition of T-cell proliferation and survival [5].

METHOD

This literature review is based on a literature study method by collecting various valid references from English-language journals or other literature regarding the effectiveness of PD-1 and PDL-1 immune checkpoint inhibitors as a primary treatment effort for lung cancer. In the search for literature sources or available data, the author used various journals from PubMed, Google Scholar, Science Direct, and NCBI with the keyword: PD-1, PDL-1, Lung Cancer, NSCLC, and immunotherapy. The author conducted a scanning process to exclude journals that did not meet the desired criteria and included journals relevant to the author's criteria, with a publication date within the last 10 years.

RESULT AND DISCUSSION

1. Atezolizumab

Atezolizumab is an IgG1 monoclonal antibody that has been humanized and designed to target PD-L1, it acts differently from anti-PD-1 antibodies. Atezolizumab inhibits PD-L1 and B7-1 binding, which may potentially boost immune responses, in addition to the PD-L1 and PD-1 interaction, which can reactivate weakened immune cells to eradicate cancer cells. Moreover, direct targeting of PD-L1 preserves the connection between PD-L2 and PD-1 and may reduce autoimmunity [6]. A preliminary stage shows that patients with recurrent SCLC showed good durability of response and manageable side effects while using atezolizumab monotherapy [7].

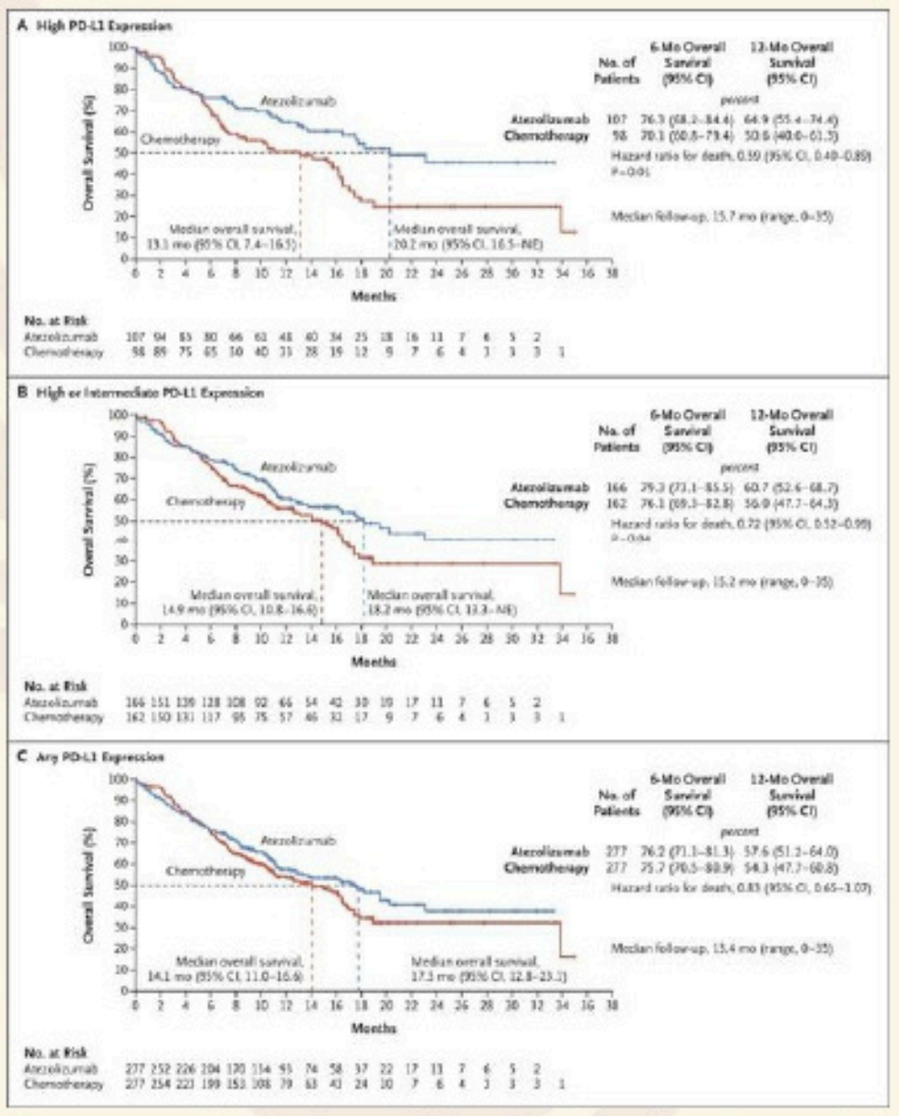


Image 2. Overall survival in the Atezolizumab group and the Chemotherapy group

According to this chart, Patients with EGFR and ALK wild-type cancers who had high, high or intermediate, and any PD-L1 expression had median follow-up durations for survival of 15.7 months (range, 0 to 35), 15.2 months (range, 0 to 35), and 13.4 months (range, 0 to 35), respectively. Within the targeted patient group, 154 of 328 patients (47.0%) with high or intermediate PD-L1 expression, 101 of 205 patients (49.3%) with high PD-L1 expression, and 253 of 554 patients (45.7%) with any PD-L1 expression

Student Center Lantai 2 Fakultas Kedokteran
tas Hasanuddin
rintis Kemerdekaan 11 Km, Makassar, 90245
Person: Fuad Fahri Rizqullah (+6285399619293),
Ariz Shilham (+6285254555690)

had passed away.

The median overall survival for patients with high PD-L1-expressing EGFR and ALK wild-type tumors was 7.1 months longer in the atezolizumab group compared to the treatment group (20.2 months vs. 13.1 months) (Image 2A).
The stratified hazard ratio for death was 0.72; 95% CI, 0.52 to 0.99; P = 0.04; the median survival time for patients with EGFR and ALK wild-type tumors with high or intermediate PD-L1 expression was 18.2 months in the atezolizumab group and 14.9 months in the chemotherapy group (Image 2B).
With atezolizumab, the patients' median overall survival was 17.5 months, but with chemotherapy, it was 14.1 months (Image 2C shows the stratified hazard ratio for death, which was 0.83, 95% confidence interval, 0.65 to 1.07).
In patients with nonsquamous or squamous metastatic NSCLC who had not previously received chemotherapy, a phase 3 trial was performed using atezolizumab monotherapy as first-line treatment. When patients with EGFR and ALK wild-type tumors with strong PD-L1 expression received atezolizumab instead of chemotherapy, the median overall survival increased by 7.1 months. The reported safety profile, regardless of indication, histologic type, or therapeutic line, was in accord with that shown in other studies of atezolizumab monotherapy. In conclusion, it is discovered that among patients with previously untreated metastatic NSCLC with high expression of PD-L1, atezolizumab monotherapy led to a longer overall survival than platinum-based combination chemotherapy treatment [8].

2. Pembrolizumab
Pembrolizumab is an IgG4 kappa monoclonal antibody that is anti-PD1. Pembrolizumab has no cytotoxic action since it does not activate complement or engage Fc receptors when it binds to PD1. In assays for T-cell activation, the 50% effective inhibitory concentration falls between 0.1 and 0.3 nM. It is a lyophilized powder that is reconstituted for intravenous usage in a 0.9% sodium chloride solution to a final concentration of 1-3 mg/mL. After 4 hours at ambient temperature and 24 hours in the refrigerator, it remains stable. An intravenous infusion lasting 30 minutes is how it is given.[9]

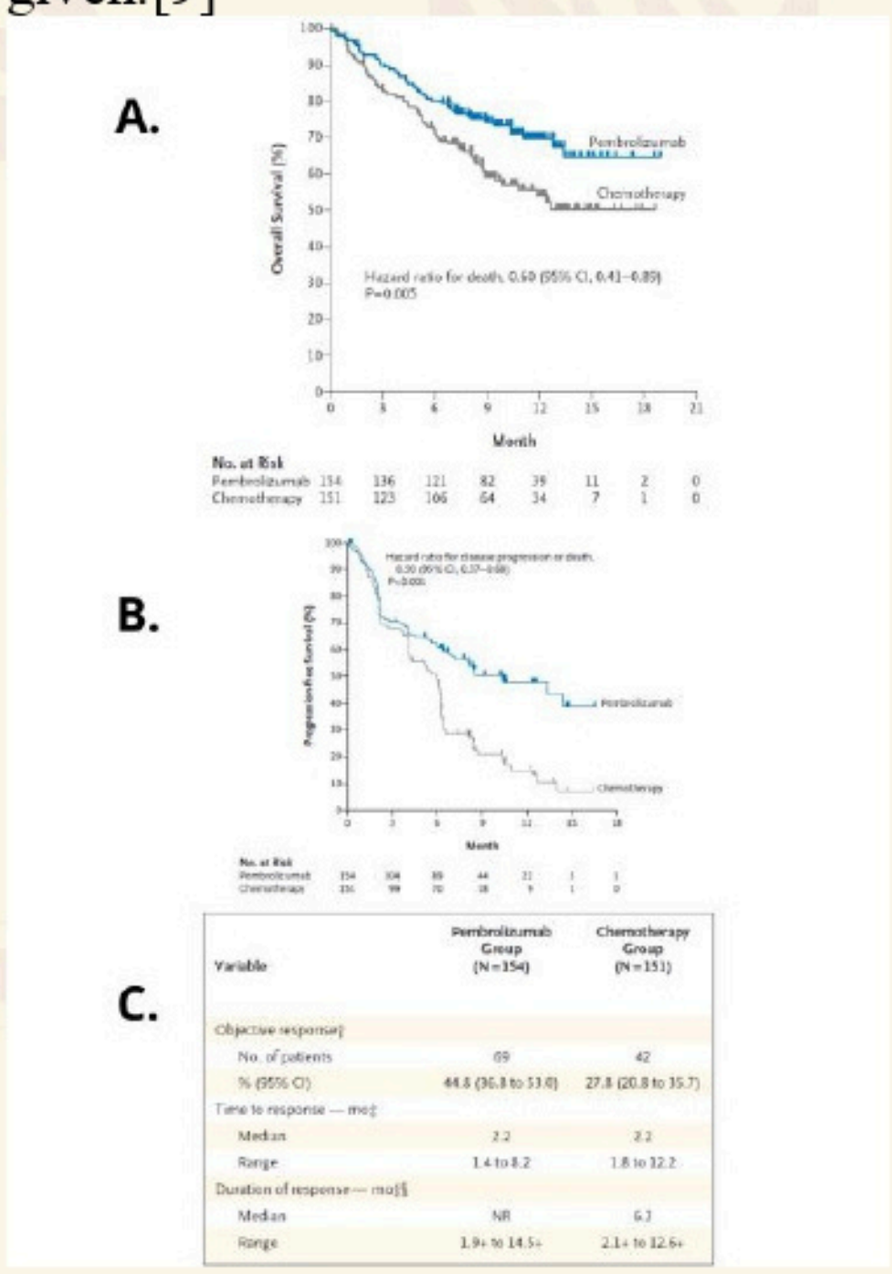


Image 3. (A). Overall survival in the pembrolizumab group and the Chemotherapy group. (B) Progression-free Survival in pembrolizumab group and chemotherapy group. (C). Objective Response Rate (ORR) time response in pembrolizumab group and chemotherapy group.

(Image 3A) At the 6th months, the number of people still alive in the pembrolizumab group was 80.2% (95% CI, 72.9 to 85.7) and 72.4% (95% CI, 64.5 to 78.9) in the chemotherapy group. Although the median overall survival was not reached in either group, survival in the pembrolizumab group was significantly longer than in the chemotherapy group (hazard ratio for death, 0.60; 95% CI, 0.41 to 0.89; P = .005).

(Image 3B) The median progression-free survival for the pembrolizumab group was 10.3 months (95% confidence interval [CI], 6.7 to not achieved) and for the chemotherapy group it was 6.0 months (95% CI, 4.2 to 6.2). At the 6th months, the estimated proportion of patients who were still alive and had not experienced any disease progression was 50.3% (95% CI, 41.9 to 58.2) in the chemotherapy group and 62.1% (95% CI, 53.8 to 69.4) in the pembrolizumab group. The group receiving pembrolizumab had a significantly longer progression-free survival than the group receiving chemotherapy (hazard ratio for disease progression or death, 0.50; 95% CI, 0.37 to 0.68; P<0.001)

(Image 3C) As determined by RECIST, the pembrolizumab group's objective response rate was 44.8% (95% CI, 36.8 to 53.0) while the chemotherapy group's objective response rate was 27.8% (95% CI, 20.8 to 35.7) (Table 2).

In both groups, the median response time was 2.2 months. In the pembrolizumab group, the median length of response was not reached (range, 1.9+ to 14.5+ months), while in the chemotherapy group, it was 6.3 months (range, 2.1+ to 12.6+) [10].

The Objective Response Rate (ORR) for the pembrolizumab group is 44.8%, while for the chemotherapy group, it is 27.8%. This indicates that 44.8% of patients receiving pembrolizumab showed an objective response (tumor size reduction or disappearance) according to RECIST criteria, with the true value likely between 36.8% and 53.0%. In contrast, only 27.8% of patients in the chemotherapy group showed an objective response, with the true value likely between 20.8% and 35.7%. This demonstrates that pembrolizumab has a higher response rate compared to chemotherapy.

The median response in the pembrolizumab and chemotherapy groups shows that the response to pembrolizumab is more durable than to chemotherapy. This is because the median duration of response has not yet been reached, meaning some patients were still responding when data collection was stopped [10].

3. Durvalumab

Durvalumab is a human Ig G1 monoclonal antibody that is selective and has a high affinity for blocking PD-L1 binding to both PD-1 and CD80. Human Ig G2 monoclonal antibody tremelimumab enhances the binding of CD80 and CD86 to CD28 by specifically targeting Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen 4 (CTLA-4). While continued durvalumab treatment may improve T-cell activity and provide a durable anti tumor response, a limited early course of tremelimumab may diversify T-cell responses and increase tumor penetration. Tremelimumab is likely to enhance clinical activity when added to a durvalumab-based regimen because of their similar modes of action. This

addition may help overcome primary resistance to PD-(L)1 inhibition by facilitating new T-cell responses. According to clinical experience, concomitant chemotherapy can be beneficial for early disease control because it induces tumor cell (TC) death and the production of neoantigens, which may enhance immune priming [11].

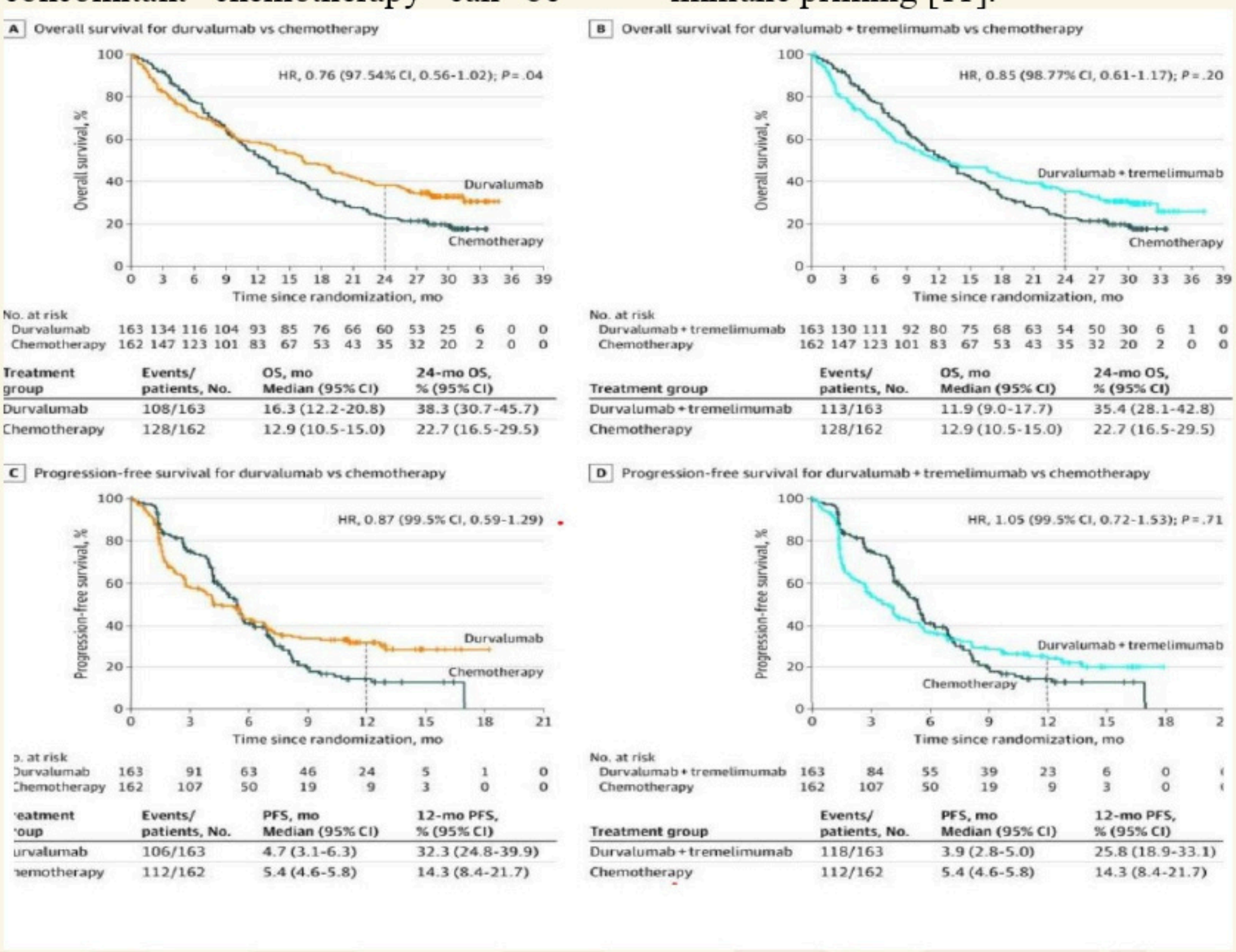


Image 4. Overall Survival (OS) and Progression Free Survival (PFS) Among Patients With Programmed Cell Death Ligand 1

Based on image 4, when compared to chemotherapy, first-line durvalumab treatment improve overall survival in patients with NSCLC and PD-L1 tumor cell ≥25%. In comparison to chemotherapy, durvalumab was linked to a numerically lower risk of death (HR, 0.76; 97.54% CI, 0.56-1.02; P =.04), with a 24-month OS rate of 38.3%, suggesting a longer-term treatment benefit. PD-L1 tumor cell ≥25% is an appropriate cutoff point for durvalumab monotherapy in patients with NSCLC, as evidenced by their improved outcomes when compared to patients with PD-L1 tumor cell <25%, even though patients with PD-L1 tumor cell between 25% - 49% had a reduction in risk of death equivalent to patients with PD-L1 tumor cell ≥50% [12].

4.Nivolumab

Nivolumab, the first-in-human immunoglobulin G4 (IgG4) PD-1 immune checkpoint inhibitor (ICI), was created to limit the PD-1/PDL-1 interaction. It was originally licensed by the US Food and Drug Administration (FDA) for melanoma patients in 2014. Following that, the FDA approved nivolumab in 2015 for squamous lung cancer (SLC) and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). In clinical trials, nivolumab increases median overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and objective

response rates (ORR) with an acceptable safety profile in many patients [13].

Trial	n	Arms	ORR (95%CI), %	Median OS(95%CI), months	Median PFS(95%CI), months	Grade 3-5 TRAEs, %
III(Checkmate017)	272(Squamous)	Nivolumab 3 mg/kg every 2 week	20(14-28)	9.2 (7.3-13.3)	3.5 (2.1-4.9)	7
		Docetaxel 75 mg/m^2 every 3 week	9(5-15)	6(5.1-7.3)	2.8(2.1-3.5)	55
III(Checkmate057)	582(Non-squamous)	Nivolumab 3 mg/kg every 2 week	19 (15–24)	12.2 (9.7–15.0)	2.3 (2.2–3.3)	10
		Docetaxel75 mg/m^2 every 3 week	12 (9–17)	9.4 (8.1–10.7)	4.2 (3.5–4.9)	54
III(Checkmate078)	504	Nivolumab 3 mg/kg every 2 week	16.6(12.8–21)	12.0 (10.4–14)	2.8 (2.4-3.4)	10.0
		Docetaxel 75 mg/m^{2}every 3 week	4.2 (1.7–8.5)	9.6 (7.6–11.2)	2.8 (1.6-2.9)	48
III(Checkmate026)	541	Nivolumab 3 mg/kg every 2 week	26 (20-33)	14.4 (11.7-	4.2 (3.0-5.6)	18
		Platinum doublet	33(27-40)	17.4)13.2 (10.7-17.1)	5.9 (5.4-6.9)	51
III(Checkmate227)	269	Nivolumab + ipilimumab	45.3(36.9-54.0)		7.2 (5.5–13.2)	31.2
		chemotherapy	26.9(20.2-34.4)		5.5 (4.4–5.8)	36.1

Image 5. Comparison table between Nivolumab and other drugs.

From Image 5, A phase III study of Checkmate026 shown that nivolumab was safer than PT-DC as the first-line therapy in NSCLC patients. A phase III investigation of the Checkmate017 trial compared the efficacy of nivolumab to docetaxel in 272 individuals with advanced squamous NSCLC. The median OS for the nivolumab group was 9.2 months, while the docetaxel group was 6.0 months. Nivolumab reduced the risk of death by 41% compared to docetaxel. After one year, nivolumab had a 42% overall survival rate, while docetaxel had a 24% rate. The ORR and median PFS for nivolumab were 20% and 3.5 months, respectively, while docetaxel were 9% and 2.8 months. respectively. Non-squamous NSCLC trials were also undertaken concurrently. A phase III international study of Checkmate 057 compared the effectiveness and safety of nivolumab to docetaxel in patients with non-squamous NSCLC. The median OS for the nivolumab group was 12.2 months, while the docetaxel group was 9.4 months. At one year, nivolumab had a 51% overall survival rate compared to 39% for docetaxel. The ORR for nivolumab was 19%, while docetaxel was 12%. Nivolumab had a greater 1-year PFS rate than docetaxel. After combining the data of CheckMate-017 and -057, the 4-year OS was 14% in patients receiving nivolumab compared to 5% with docetaxel. The three-year follow-up of the Checkmate 017 and Checkmate 057 trials indicated that nivolumab total survival rate was 17.0% superior to 8.0% of docetaxel, and patients were well tolerated, safe, and effective with nivolumab.

Nivolumab dose in treating patients with advanced NSCLC divided into 3 groups; 1 mg/kg, 3 mg/kg and 10 mg/kg. Following a 3-year follow-up, both squamous cell and non-squamous NSCLC patients treated with nivolumab had an OS rate of 18.0%. A five-year follow-up study found that the 5-year OS rate for all treated patients was 16%, with similar rates for squamous (16%) and non-squamous (15%) NSCLC. A study concluded by checkmate012 trial showed that Nivolumab demonstrated better tolerance than normal first-line chemotherapy. Patients treated with Nivolumab had a median OS of 19.4 months and a 1-year and 18-month OS rate of 73% and 57%,

respectively, exceeding the expectations of chemotherapy alone (median OS of 8.1-10.3 months; 1-year OS rate of 30%-44%). Based on prior research, it can be stated that nivolumab had a greater favorable curative impact than chemotherapy, PT-DC or docetaxel in NSCLC, whether squamous or non-squamous cell carcinoma [14].

Anti PD-1/PD-L1 therapy has revolutionized the treatment of advanced NSCLC, particularly in improving the prognosis of the illness. It gave rise to a whole new community of patients, long-term survivors, who did not exist in that setting prior to the immunotherapy period [15]. The few examples of ICI taken have shown the improvement of survival rate from patients diagnosed with lung cancer rather than the conventional therapy. Seeing the success of the ICI research, First-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) now includes immune checkpoint inhibitors (ICIs) that target the PD-1/PD-L1 axis. For instance, Pembrolizumab, a PD-1 inhibitor, is presently the standard of care for patients with PD-L1 expression over 50%. It can be used either alone or in combination with chemotherapy when PD-L1 expression is less than 50% [16]. Despite these promising results, several challenges remain. One key issue is the variability in patient responses, with some individuals showing primary or acquired resistance to immune checkpoint inhibitors. This highlights the importance of ongoing research into predictive biomarkers that can better identify which patients are most likely to benefit from these therapies.

The results regarding research of immunotherapy showed that in order to further improve the condition of the patients, this ICI treatment could also be combined with conventional therapy.

CONCLUSION

PD-1 and PD-L1 immune checkpoint inhibitors, including atezolizumab, pembrolizumab, durvalumab, and nivolumab, have significantly advanced the treatment of lung cancer, particularly non-small cell lung cancer (NSCLC). These therapies have shown superior overall and progression-free survival rates compared to traditional chemotherapy. Atezolizumab and pembrolizumab target PD-L1 and PD-1, respectively, offering substantial benefits in survival and response rates, making them strong candidates for first-line treatment, especially in patients with high PD-L1 expression.

Durvalumab, often used in combination with tremelimumab or chemotherapy, further enhances T-cell responses, overcoming some resistance mechanisms. Nivolumab, the first PD-1 inhibitor approved, continues to show improved outcomes across NSCLC subtypes, demonstrating its broad efficacy.

These inhibitors not only improve survival but also reduce the need for aggressive treatments, providing a better quality of life for patients. Future research should focus on optimizing combinations and identifying predictive biomarkers to expand their benefits further. Despite some challenges, the continued integration of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a first-line treatment into clinical practice offers renewed hope for lung cancer patients.

RECOMMENDATION

The author acknowledges that there are still limitations in this study and hopes that further research and development will continue to make the use of PD-1 and PDL-1 immune checkpoint inhibitors more effective. Another critical area for future research is the optimization of treatment sequencing and duration. Understanding the optimal timing for the introduction of immune checkpoint inhibitors, as well as their integration with other therapeutic modalities such as targeted therapy, radiation, or conventional chemotherapy, could further enhance outcomes. Additionally, investigating the role of these inhibitors in earlier stages of disease, including in the adjuvant or neoadjuvant setting, could expand their benefits to a broader patient population.

REFERENCES

1. Dantoing E, Piton N, Salaün M, Thiberville L, Guisier F. Anti-PD1/PD-L1 Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Actionable Oncogenic Driver Mutations. IJMS. 2021 Jun 11;22(12):6288.
2. World Health Organization. Global Cancer Burden growing, Amidst Mounting Need for Services [Internet]. www.who.int. 2024. Available from: https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services
3. Lahiri A, Maji A, Potdar PD, Singh N, Parikh P, Bisht B, et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. Mol Cancer. 2023 Feb 21;22(1)
4. Nowicki TS, Hu-Lieskovan S, Ribas A. Mechanisms of Resistance to PD-1 and PD-L1 Blockade. Cancer J. 2018 Jan;24(1):47-53.
5. Khwaja RM, Chu QS. Present and Emerging Biomarkers in Immunotherapy for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. Current Oncology. 2022 Jan 21;29(2):479-89.
6. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. The Lancet. 2017 Jan;389(10066):255-65
7. Yang S, Zhang Z, Wang Q. Emerging therapies for small cell lung cancer. J Hematol Oncol. 2019 Dec;12(1):
8. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med. 2020 Oct 1;383(14):1328-39.
9. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu W, Kefford R, et al. Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti–PD-1) in Melanoma. N Engl J Med. 2013 Jul 11;369(2):134-44.
10. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus

Hasanuddin Scientific Fair 2024

Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823-33.

11. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. JCO. 2023 Feb 20;41(6):1213-27
12. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, Lee KH, Luft A, Ahn M, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol. 2020 May 1;6(5):661.
13. Abedi Kiasari B, Abbasi A, Ghasemi Darestani N, Adabi N, Moradian A, Yazdani Y, et al. Combination therapy with nivolumab (anti-PD-1 monoclonal antibody): A new era in tumor immunotherapy. International Immunopharmacology. 2022 Dec;113:109365.
14. Wang L, Zhao D, Qin K, Rehman FU, Zhang X. Effect and biomarker of Nivolumab for non–small-cell lung cancer. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2019 Sep;117:109199.
15. Dantoing E, Piton N, Salaün M, Thiberville L, Guisier F. Anti-PD1/PD-L1 Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Actionable Oncogenic Driver Mutations. IJMS. 2021 Jun 11;22(12):6288.
16. Ferrara R, Imbimbo M, Malouf R, Paget-Bailly S, Calais F, Marchal C, et al. Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020 Dec 14

SCRIPTA RESEARCH FESTIVAL 2025

LITERATURE REVIEW

SCRIPTA RESEARCH FESTIVAL

2025

KAJIAN LITERATUR: APAKAH TERAPI STEM CELL MENJADI ALTERNATIF YANG LEBIH EFEKTIF DARIPADA INSULIN UNTUK PENGOBATAN DIABETES MELLITUS TIPE 1?

MUHAMMAD HISYAM DZAKI ALIMUDDIN
MUHAMMAD RIZA ILYASA
NUR AMANAH PUTRI

3RD PLACE

Scripta Research Festival 2025
LITERATURE REVIEW-POSTER ILMIAH

Kajian Literatur: Apakah Terapi Stem Cell Menjadi Alternatif yang Lebih Efektif daripada Insulin untuk Pengobatan Diabetes Mellitus Tipe 1?

Innovation in the application of biomolecular science and genetic engineering in treating Metabolic Health and Endocrine diseases.

Muhammad Hisyam Dzaki Alimuddin, Muhammad Riza Ilyasa, Nur Amanah Putri

Abstrak

Pendahuluan: Diabetes Mellitus Tipe 1 (DMT1) adalah penyakit autoimun kronis yang ditandai dengan penghancuran sel β pankreas, menyebabkan ketergantungan pada insulin eksogen. Meskipun terapi insulin efektif dalam mengontrol kadar glukosa darah, terapi ini memiliki keterbatasan seperti risiko hipoglikemia, kenaikan berat badan, dan komplikasi lainnya. Terapi *stem cell* (SCT) menawarkan alternatif dengan potensi regenerasi sel β pankreas dan peningkatan sekresi insulin, sehingga dapat mengurangi ketergantungan pada insulin eksogen.

Metode: Penelitian ini merupakan tinjauan pustaka menggunakan literatur dari PubMed, Google Scholar, dan Science Direct yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir. Referensi dipilih berdasarkan relevansi dengan efikasi dan efek samping SCT untuk pengelolaan DMT1, menghasilkan 26 artikel yang diolah lebih lanjut.

Pembahasan: SCT, termasuk *mesenchymal stem cells* (MSC), *hematopoietic stem cells* (HSC), *embryonic stem cells* (ESC), dan *induced pluripotent stem cells* (iPSC), menunjukkan hasil yang menjanjikan. Penelitian menunjukkan penurunan kadar HbA1c, peningkatan kadar serum C-peptida, serta pengurangan ketergantungan pada insulin eksogen. Meskipun demikian, terapi ini memiliki tantangan, seperti kebutuhan imunomodulasi dan risiko efek samping ringan, tetapi sebagian besar studi melaporkan efek samping SCT tanpa komplikasi signifikan.

Kesimpulan: Terapi *stem cell* memiliki potensi sebagai alternatif atau tambahan untuk pengelolaan DMT1, memberikan manfaat regenerasi sel β pankreas dan pengendalian kadar glukosa darah. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk meminimalkan risiko, mengoptimalkan prosedur, dan memperluas aksesibilitas terapi ini, mendukung tujuan SDGs untuk meningkatkan kualitas hidup penderita DMT1.

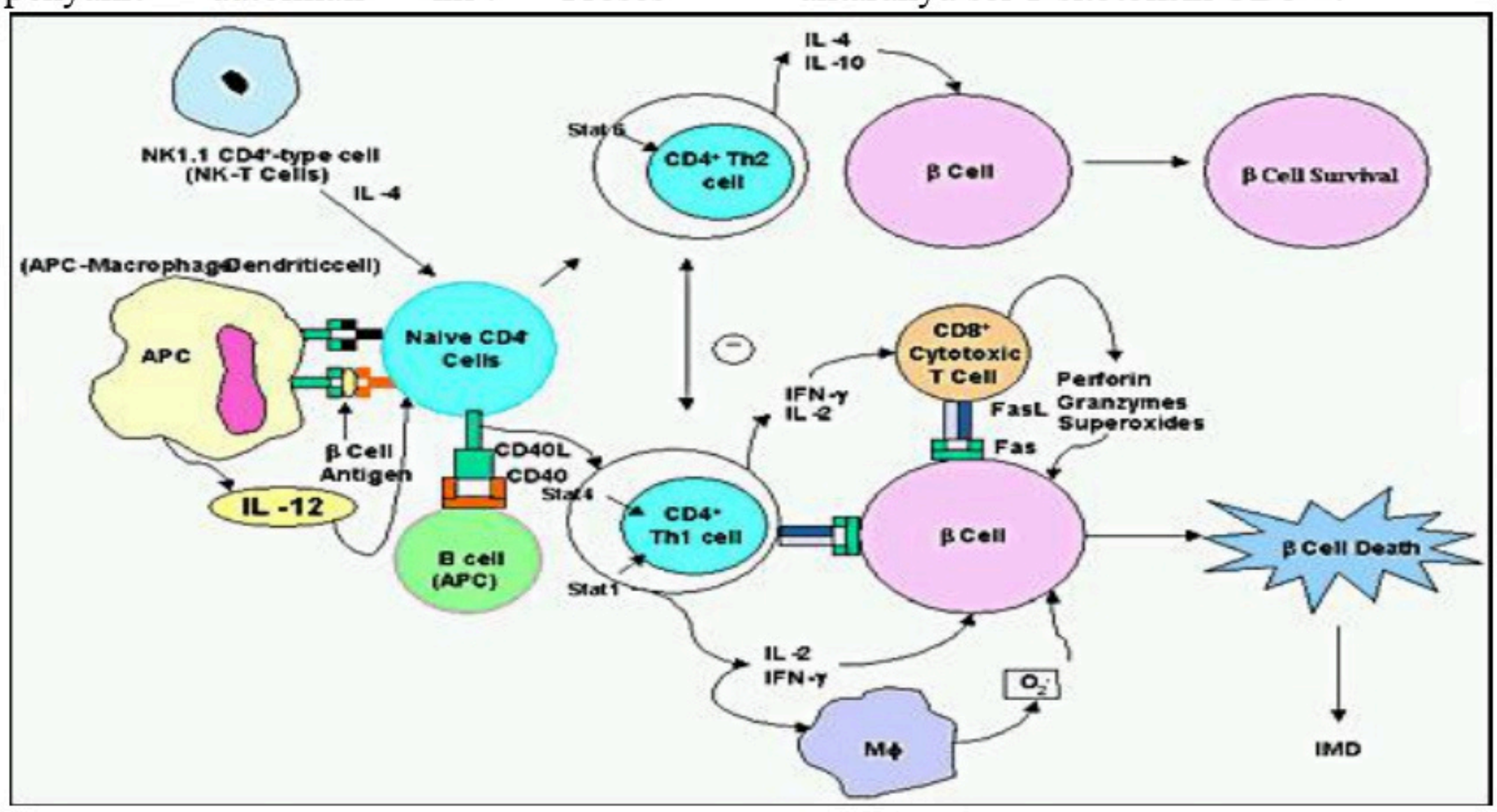
Kata Kunci: Diabetes Tipe 1, Efek Samping, Efikasi, Insulin, dan Stem Cell Therapy

PENDAHULUAN

DMT1 tetap menjadi salah satu tantangan kesehatan global yang signifikan meskipun telah tersedia berbagai alternatif pengobatan. Berdasarkan laporan International Diabetes Federation (IDF) tahun 2022, terdapat 8,75 juta penderita DMT1 di seluruh dunia, dengan 1,52 juta di antaranya berusia di bawah 20 tahun[1]. Di Indonesia, diperkirakan terdapat lebih dari 1.200 anak dan remaja yang

menderita DMT1. Insidensi DMT1 dilaporkan mengalami peningkatan, dengan rata-rata 15 kasus per 100.000 orang setiap tahun selama 40 tahun terakhir[2].

DMT1 adalah penyakit autoimun kronik di mana sel β pankreas diserang dan dihancurkan oleh respons imun yang abnormal[3]. Meskipun penyebab pasti DMT1 belum diketahui, faktor genetik memiliki peran yang jelas dalam perkembangan penyakit ini. Salah satu faktor genetik yang paling terkait erat dengan DMT1 adalah human leukocyte antigen (HLA), yang mempengaruhi kerentanannya terhadap penyakit autoimun ini[4]. Proses perkembangan DMT1 dimulai dengan elisitasi sistem imun terhadap antigen sel β, yang memicu respons proinflamasi. *Antigen presenting cells* (APC) akan menghadirkan antigen sel β ke dalam sistem kekebalan tubuh, yang kemudian menyebabkan respons imunologis kronis. Respons imun ini terjadi karena regulasi reaksi imunologis yang tidak efisien dan pada akhirnya menyebabkan penghancuran sel β. Pada saat diagnosis klinis DMT1 ditegakkan, sekitar 80% sel β sudah dihancurkan. Islet pankreas dihancurkan oleh sel-sel inflamasi mononuklear kronis, yang dikenal dengan istilah insulitis, termasuk di antaranya sel T sitotoksik CD8+[5].



Gambar 1. Patogenesis penghancuran sel β dimulai dengan presentasi protein sel β oleh sel APC kepada sel T CD4+ tipe Th0 yang belum teraktivasi yang berhubungan dengan molekul MHC kelas II. Proses ini memicu sekresi interleukin (IL)-12 oleh APC, yang mendorong diferensiasi sel Th0 menjadi sel Th1. Sel Th1 kemudian mensekresikan IL-2 dan Interferon-γ yang selanjutnya merangsang sel T sitotoksik CD8+ atau makrofag untuk melepaskan radikal bebas (superoksida) atau perforin/granzyme yang menyebabkan apoptosis atau kematian sel β[5].

Penanganan utama untuk DMT1 adalah dengan pemberian insulin eksogen. Insulin eksogen berfungsi menggantikan peran insulin endogen yang tidak lagi diproduksi. Tujuan utama dari terapi ini adalah untuk mengendalikan kadar glukosa darah secara optimal, sehingga dapat

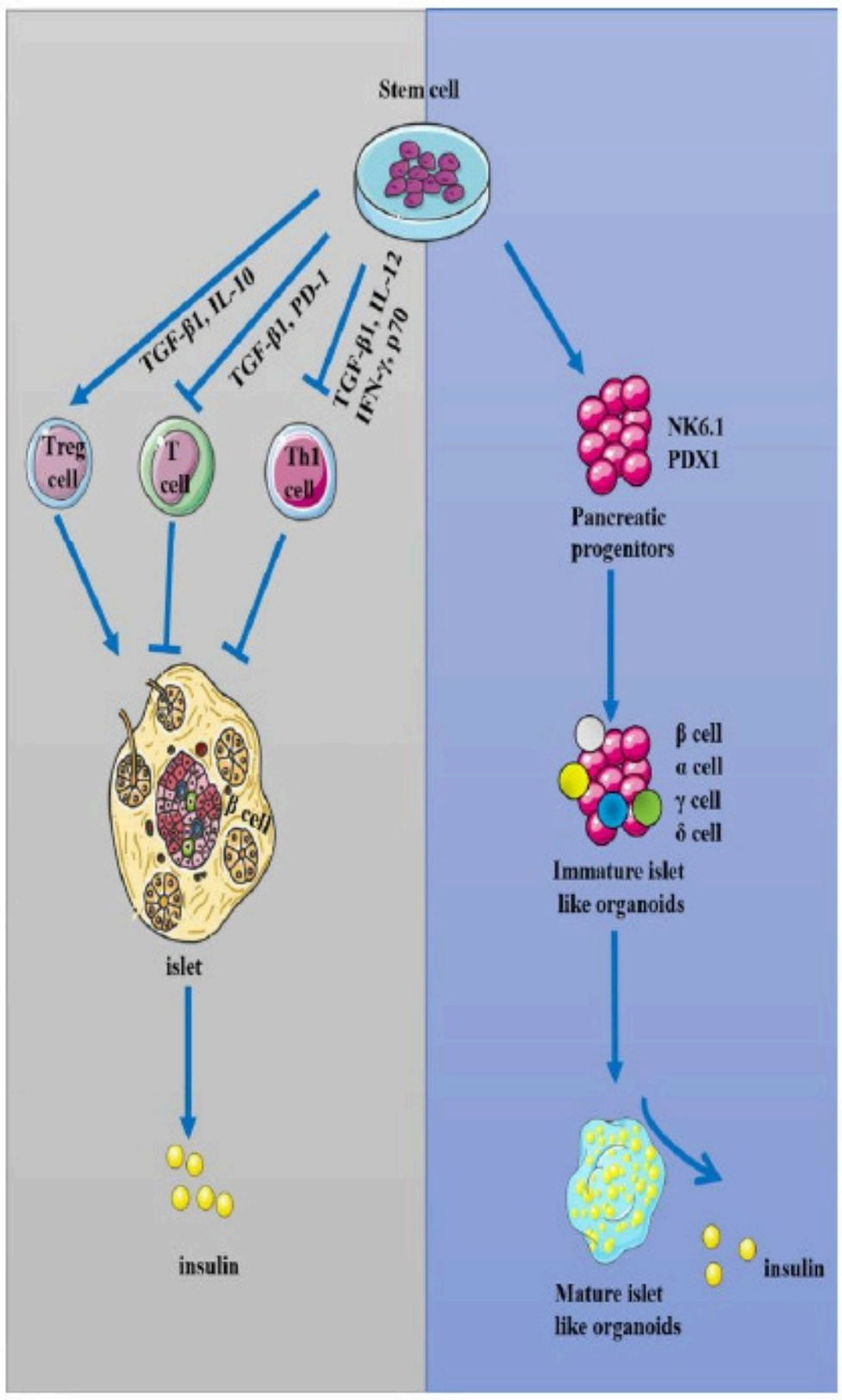
mencegah komplikasi akut seperti ketoasidosis diabetik dan komplikasi jangka panjang seperti nefropati, neuropati, dan retinopati diabetik. Untuk menyesuaikan pola sekresi insulin alami, berbagai jenis insulin telah dikembangkan, termasuk insulin dengan kerja cepat, kerja pendek, kerja menengah, dan kerja panjang, yang biasanya digunakan dalam kombinasi[6].

Meskipun demikian, terapi insulin eksogen memiliki beberapa tantangan. Salah satu kendala utama adalah risiko hipoglikemia, yaitu penurunan kadar glukosa darah di bawah ambang normal. Hipoglikemia dapat menyebabkan gejala ringan seperti pusing dan kelelahan, hingga kondisi berat seperti kejang atau hilangnya kesadaran. Selain itu, penggunaan insulin sering dikaitkan dengan peningkatan berat badan, yang dalam jangka panjang dapat mempengaruhi keberhasilan pengelolaan DMT1[7]. Oleh karena itu, diperlukan suatu terapi alternatif yang dapat digunakan sebagai pengganti insulin atau dapat dikombinasikan dengan insulin.

Stem cell (SC) atau sel punca merupakan sel tidak terspesialisasi dalam tubuh manusia yang memiliki kemampuan untuk memperbarui diri dan berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel dalam organisme[8]. SC dapat diklasifikasikan menjadi beberapa jenis antara lain, *unipotent stem cell* (USC), *totipotent stem cell* (TSC), *pluripotent stem cell* (PSC), *multipotent stem cells* (MSC), *oligopotent stem cells* (OSC) dan *adult stem cell* (ASC), seperti *mesenchymal stem cell* (MSC) dan *hematopoietic stem cells* (HSC)[9]. USC dan MSC memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi jaringan tertentu sedangkan TSC memiliki kemampuan untuk memproduksi semua sel dari suatu organisme bahkan hingga satu organisme utuh[10,11]. PSC, seperti *embryonic stem cells* (ESCs) dan *induced pluripotent stem cells* (iPSCs), memiliki kemampuan untuk membelah diri tanpa batas dan berdiferensiasi menjadi sel dari ketiga lapisan jaringan (ektoderm, mesoderm dan endoderm) serta bisa membentuk sel β pankreas[12]. ASC merupakan sel yang belum berdiferensiasi dan ditemukan di antara sel-sel yang telah berdiferensiasi di seluruh tubuh setelah masa perkembangan yang dapat memungkinkan penyembuhan, pertumbuhan, dan penggantian sel-sel matang yang mati di setiap hari[13]. MSC merupakan sel yang mirip fibroblas, stroma multipoten, dan non-hematopoietik yang dapat diperoleh dari berbagai jaringan, termasuk jaringan adiposa, sumsum tulang, dan darah tali pusat dan dapat membentuk ulang jaringan tersebut sedangkan HSC mempunyai kemampuan untuk membentuk seluruh jenis sel darah sehingga kedua sel tersebut dapat berfungsi sebagai imunomodulator[13,14,15,16].

SCT menjadi salah satu pilihan terapi yang bisa digunakan untuk mengobati DMT1. MSC, HSC, ESC, dan IPSC merupakan jenis SC yang sering digunakan di beberapa literatur. ESC dan IPSC telah terbukti dalam beberapa uji *in vitro* dan *in vivo* dapat meningkatkan kadar insulin dan C-peptida serta dapat meregenerasi sel β pankreas sehingga bermanfaat untuk pengobatan DMT1[17]. MSC dapat melindungi sel β pankreas, mendukung peningkatan sekresi insulin, dan menurunkan kadar glukosa darah pada pasien DMT1 melalui modulasi sistem imun[17]. HSC juga telah terbukti dalam uji *ex vivo* berhasil memulihkan fungsi

sel T regulator dan menyembuhkan DMT1[18]. *Review* ini bertujuan untuk melihat efikasi dan efek samping dari terapi konvensional menggunakan insulin dan terapi menggunakan SC untuk mendukung tujuan WHO dalam mewujudkan kehidupan sehat dan sejahtera sesuai dengan poin ketiga Sustainable Development Goals (SDGs).



Gambar 2. Mekanisme dari sel punca dalam pengobatan DMT1. Sel punca digunakan untuk rekonstitusi imunotoleransi melalui pengaktifan sel pengatur T (Treg) dan inhibisi sel T dan Th1, serta dapat juga digunakan untuk pelestarian dan regenerasi sel β[8]

METODE

Review literature ini didasarkan pada metode studi literatur dengan mengumpulkan berbagai referensi yang valid dari jurnal berbahasa Inggris atau literatur lainnya mengenai efikasi dan efek samping dari *Stem Cell Therapy* sebagai upaya pengobatan utama untuk Diabetes Mellitus Tipe 1 yang dapat menjadi alternatif dari pengobatan insulin. Dalam mencari sumber literatur atau data yang tersedia, penulis menggunakan berbagai jurnal dari *PubMed, Google Scholar*, dan *Science Direct* dengan kata kunci: "Diabetes Tipe 1", "Efek Samping", "Efikasi", "Insulin", dan "*Stem Cell Therapy*".Penulis melakukan proses pemindaian untuk mengecualikan jurnal yang tidak memenuhi kriteria yang diinginkan dan memasukkan jurnal yang yang relevan dengan kriteria penulis, dengan tanggal publikasi dalam 10 tahun terakhir, jurnal yang berbahasa Inggris, dan jurnal yang memenuhi kata kunci yang tertera. Pencarian literatur dari *PubMed, Google Scholar*, dan *Science Direct* menghasilkan 201 artikel jurnal. Artikel jurnal tersebut disortir berdasarkan judul, abstrak, kata kunci dan diperoleh 52 artikel jurnal dengan rincian 18 artikel jurnal tidak diolah lebih lanjut dan 34 artikel jurnal diolah lebih lanjut. Artikel jurnal tersebut disortir dengan melihat keseluruhan teks dan diperoleh 16 artikel jurnal yang diolah dan dikemas dalam bentuk tinjauan pustaka.

PEMBAHASAN

1. Efikasi Insulin dan SCT pada Terapi DMT1

Efikasi Insulin pada DMT1 cukup baik. Pada penelitian yang dilakukan oleh Lee *et al*. dimana kadar hasil HbA1c setelah 12 minggu dalam

penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok insulin inhalasi dan kelompok insulin subkutan. Rata-rata HbA1c awal adalah 8,5% untuk kedua kelompok, sementara setelah 12 minggu, nilai HbA1c menjadi 7,9% untuk kelompok insulin inhalasi dan 7,7% untuk kelompok insulin subkutan. Perbedaan antara kelompok tidak signifikan dengan nilai $p > 0,05$, dan perbedaan rata-rata yang disesuaikan adalah 0,2% (95% CI: -0,2 hingga 0,5)[19].

Adapun, penelitian lain menunjukkan bahwa penggunaan insulin konvensional dan insulin analog, tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok, dalam hal berat badan awal, HBA1c, dan durasi diabetes melitus. Tabel 2 merangkum kadar HBA1c dan berat badan setelah 12 minggu, rata-rata HBA1c untuk analog turun -0,88 (p=0,173), sedangkan untuk kelompok insulin konvensional turun -0,19 (p=0,166). Tabel 3 merangkum tingkat HBA1c dan berat badan setelah 24 minggu, rata-rata HBA1c turun -2,02 untuk kelompok analog (p=0,122) sementara turun -1,12 untuk kelompok konvensional (p=0,652). Terdapat kenaikan berat badan pada kedua kelompok setelah 12 dan 24 minggu, tetapi perbedaannya tidak signifikan secara statistik[20].

Uji klinis fase satu dilakukan oleh Wang *et al.* pada seorang pasien yang telah didiagnosis menderita DMT1 menemukan penurunan kadar glukosa darah puasa (GDP), peningkatan kadar glukosa darah *time-in-range* (TIR), penurunan kadar HbA1C, peningkatan kadar serum C-peptida pada keadaan puasa. Pasien menerima *autologous chemically induced pluripotent stem cell* (ACiPSC). Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Izadi *et al.* dengan populasi berjumlah 40 orang yang telah didiagnosa DMT1 menerima 1×10^6 autologous MSC perkilogram berat badan secara intravena. Penelitian ini menunjukkan GDP pasien diukur menggunakan *glucose continuous monitoring* (GCM) dan didapatkan hasil tiga bulan sebelum transplantasi kadar GDP yaitu 210 ± 59 mg/dL dan setelah transplantasi kadar GDP secara bertingkat turun dan sampai pada kadar di bawah ambang batas diabetes (216 mg/dL). Kadar HbA1C mengalami penurunan dari 7,57% pada pemeriksaan awal menjadi 6,50% pada kunjungan hari ke-75 dan pada kunjungan hari ke-120, nilai HbA1c pasien menurun menjadi 5,37%. Kadar serum C-peptide Pada awalnya, kadar C-peptida tidak terdeteksi, tetapi segera meningkat hingga mencapai rentang 59,6–102,6 pmol/L pada minggu kedua setelah transplantasi. Mulai dari hari ke-28, kadar C-peptida puasa pasien terus mengalami peningkatan. Setelah pasien tidak lagi bergantung pada insulin, kadar C-peptida pada kondisi puasa mencapai nilai stabil dan berfluktuasi antara 407,1 hingga 721,6 pmol/L. Respons terhadap makanan mulai terdeteksi pada hari ke-56, dengan peningkatan sekresi C-peptida sebesar 20% dua jam setelah makan (350,9 menjadi 297,9 pmol/L). Pada hari ke-120, respons sekresi C-peptida terhadap makanan semakin meningkat, dengan kadar puasa sebesar 407,1 pmol/L dan dua jam kadar setelah makan mencapai 834,1 pmol/L. Data tersebut menunjukkan kondisi diabetes yang lebih terkontrol serta fungsi pankreas yang membaik setelah transplantasi[21].

Pada penelitian lain, Carlsson *et al*. melibatkan populasi delapan belas partisipan yang baru didiagnosis menderita DMT1. Partisipan dibagi

menjadi dua kelompok yaitu delapan orang yang menerima *autologous hematopoietic stem cell therapy* (AHSCT) dan sepuluh orang menerima insulin yang keduanya diberikan intervensi tersebut selama 12 bulan. Setelah 12 bulan intervensi, jika dibandingkan dengan terapi menggunakan insulin, terdapat perbedaan signifikan pada kadar C-peptida kondisi puasa (0.62 ± 0.25 menjadi 1.01 ± 0.23, $P < 0.01$) tetapi perbedaan yang tidak signifikan pada kadar GDP (6.04 ± 1.70 menjadi 5.59 ± 1.40, P> 0,05) dan kadar HbA1C (7.33 ± 1.42 menjadi 6.80 ± 0.60, $P>$ 0,05). Akan tetapi, jika dibandingkan sebelum dan sesudah intervensi, kadar C-peptida kondisi puasa mengalami peningkatan yang signifikan (0.71 ± 0.30 menjadi 1.01 ± 0.23, $P < 0.001$) dan HbA1C mengalami penurunan yang signifikan (11.49 ± 1.46 menjadi 6.80 ± 0.60, P<0.001) sedangkan kadar GDP mengalami penurunan yang tidak signifikan (6.26 ± 0.67 menjadi 5.59 ± 1.40, $P>0.05$)[22].

Penelitian lain yang digagas oleh Cai *et al*. dengan populasi sebanyak 42 orang yang terdiagnosis menderita DMT1 yang dibagi menjadi kelompok perlakuan (diberikan *umbilical cord* (UC) *mesenchymal stromal cells* (MSCs) dan *autologous bone marrow mononuclear cell* (aBM-MNC) *stem cell transplantation* (SCT)) dan kelompok kontrol. Setelah 1 tahun intervensi, Kadar HbA1c menurun 12,6% (8,6 ± 0,81% [70,0 ± 7,1 mmol / mol] menjadi 7,5 ± 1,0% [58,0 ± 8,6 mmol / mol], P <0,01) pada kelompok yang perlakuan, sedangkan meningkat 1,2% pada kelompok kontrol (8,7 ± 0,9% [72,0 ± 7,5 mmol / mol] hingga 8,8 ± 0,9% [73 ± 7,5 mmol / mol], P <0,01 vs SCT). GDP menurun 24.4% (200.0 ± 51.1 menjadi 151.2 ± 22.1 mg / dL, P <0.002) dan 4.3% pada subjek kontrol (192.4 ± 35.3 menjadi 184.2 ± 34.3 mg / dL, P <0.042)[23].

Penelitian yang dilakukan oleh Wan *et al*. menemukan bahwa Kadar HbA1c setelah 12 bulan, kelompok yang menerima transplantasi menunjukkan penurunan signifikan dalam kadar HbA1c dari 8,6 ± 0,81% menjadi 7,5 ± 1,0% (penurunan 12,6%, p < 0,01). Sebaliknya, kelompok kontrol mengalami peningkatan HbA1c dari 8,7 ± 0,9% menjadi 8,8 ± 0,9% (peningkatan 1,2%, p < 0,01 dibandingkan dengan kelompok transplantasi). Sehingga dapat disimpulkan bahwa transplantasi MSC pada pasien dengan diabetes tipe 1 yang sudah ada, aman dan dikaitkan dengan perbaikan moderat dalam kontrol metabolik, sebagaimana ditunjukkan oleh penurunan signifikan dalam kadar HbA1c[24].

2. Efek Samping Insulin dan SCT pada Terapi DMT1

Penggunaan insulin pada DMT1 memiliki banyak efek samping. Sebuah penelitian mendapatkan 87,5% pasien dengan pengobatan insulin mengalami hipoglikemia berat dan beberapa pasien dengan peristiwa diabetic ketoasidosis[25]. Hal yang sama ditemukan pada penelitian dengan insulin yang bekerja cepat (*fast acting* insulin) yaitu sebanyak 47,6% mengalami hipoglikemia parah[26]. Penelitian lain menunjukkan bahwa meskipun insulin diberikan dalam sistem *closed-loop* tetapi dapat dipengaruhi dengan gangguan teknis seperti koneksi *wireless insulin pump* yang terganggu dapat meningkatkan risiko hipoglikemia[27]. Selain itu, faktor eksternal seperti aktivitas fisik yang meningkat, kesalahan penggunaan,

pengiriman insulin yang berlebih dapat memperburuk kondisi tersebut. Insulin glargine juga dapat menyebabkan berbagai efek samping yang terkait dengan pengobatan, seperti reaksi di tempat injeksi yang meliputi rasa nyeri, kemerahan, atau pembengkakan. Bahkan, terdapat laporan bahwa salah satu peserta yang menggunakan insulin glargine meninggal akibat masalah jantung, yang menunjukkan bahwa pasien dengan riwayat penyakit kardiovaskular perlu mendapatkan perhatian khusus saat menggunakan insulin glargine[28].

Penelitian yang dilakukan oleh Wang *et al*. dengan *chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets* dan Ramzy *et al*. dalam penggunaan sel *pancreatic endoderm cells* menunjukkan bahwa terapi stem cell (SCT) masih memiliki beberapa risiko, salah satunya adalah kebutuhan untuk pemberian imunosupresan pada pasien[21,29]. Imunosupresan ini bertujuan untuk meminimalisir penolakan terhadap SCT, namun dapat meningkatkan kerentanan pasien terhadap gangguan sistem kekebalan tubuh. Penelitian lain yang menggunakan *Hematopoietic* dan *Endothelial Progenitor Cells* (HPC dan EPC) menunjukkan adanya peningkatan risiko komplikasi vaskular karena sel-sel angiogenik yang dimobilisasi tidak dapat berfungsi secara optimal dalam memperbaiki jaringan dan pembuluh darah. Selain itu, sel HPC dan EPC pada individu dengan DMT1 menunjukkan penurunan kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel endotel dan bermigrasi ke area iskemia, yang mengarah pada ketidakmampuan sel-sel tersebut untuk memperbaiki kerusakan pembuluh darah[30].

Akan tetapi, beberapa penelitian yang melaporkan penggunaan SCT, seperti ACiPSC[21], MSCs[31], *adipose-derived mesenchymal stromal cells with bone marrow derived hematopoietic stem cells from autologous and allogenic*[32], *umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells*[22], AHSCT[33], dan *adipose-derived stromal cells*[34], menunjukkan tidak adanya efek samping yang merugikan, morbiditas, atau mortalitas yang signifikan. Hanya beberapa efek samping yang cukup ringan seperti nyeri area tusukan yang sembuh dengan sendirinya, mual dan muntah yang dianggap sebagai efek samping dari prosedur anestesi, limfositosis, neutropenia, dan sebagian kecil mengalami oklusi vena sentral. Bahkan SCT yang menggunakan *mesenchymal stromal cells* alogenik tidak ditemukan adanya reaktivasi HLA[22].

SIMPULAN

Terapi insulin eksogen merupakan pengobatan utama untuk DMT1 dengan efikasi yang baik dalam menurunkan kadar HbA1C dan mengendalikan kadar glukosa darah. Namun, terapi ini memiliki beberapa keterbatasan, seperti risiko hipoglikemia, kenaikan berat badan, dan komplikasi lain. Alternatifnya, terapi stem cell (SCT) menunjukkan potensi besar dalam meningkatkan regenerasi sel β pankreas, meningkatkan sekresi insulin, dan memperbaiki fungsi pankreas.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa SCT, seperti penggunaan MSC, HSC, ESC, dan iPSC, dapat menurunkan kadar HbA1c secara signifikan, meningkatkan kadar serum C-peptida, serta mengurangi ketergantungan pada insulin eksogen. Meskipun demikian, SCT masih memiliki tantangan, seperti kebutuhan

imunomodulasi, risiko efek samping ringan, dan komplikasi vaskular pada beberapa kasus.

Dengan bukti efikasi dan keamanan yang menjanjikan, SCT berpotensi menjadi terapi alternatif atau tambahan untuk pengelolaan DMT1. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan prosedur, meminimalkan risiko, serta memperluas aksesibilitas terapi ini. Hal ini mendukung tujuan WHO dan SDGs untuk mewujudkan kehidupan sehat dan sejahtera bagi penderita DMT1 di masa depan.

SARAN

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih memiliki keterbatasan. Oleh karena itu, diharapkan penelitian dan pengembangan lebih lanjut terus dilakukan untuk meningkatkan efektivitas SCT dan mengurangi risiko efek samping, seperti penolakan imunologis dan karsinogenesis. Salah satu cara untuk mengatasi tantangan tersebut adalah dengan mengembangkan strategi yang dapat melindungi sel yang ditransplantasikan dari kerusakan autoimun, termasuk mengeksplorasi teknologi pengeditan gen, seperti CRISPR-Cas9, guna merekayasa sel dengan tingkat imunogenisitas yang lebih rendah.

Selain itu, optimalisasi kombinasi antara SCT dan pengobatan lain untuk diabetes tipe 1 menjadi area penting untuk penelitian masa depan. Memahami potensi penuh dari terapi stem cell juga menjadi kunci dalam pengembangannya. Penelitian tambahan juga perlu difokuskan pada desain dan pengujian perancah atau perangkat enkapsulasi yang biokompatibel untuk mendukung kelangsungan hidup, fungsi, dan perlindungan sel dari respons imun inang. Upaya ini diharapkan dapat memperluas manfaat terapi ini bagi populasi pasien yang lebih luas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Type 1 diabetes [Internet]. International Diabetes Federation. 2024. Available from: https://idf.org/about-diabetes/types-of-diabetes/type-1-diabetes/
2. Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan [Internet]. yankes.kemkes.go.id. 2022. Available from: https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/1131/diabetes-melitus-adalah-masalah-kita
3. Wang CH, Yen HR, Lu WL, Ho HH, Lin WY, Kuo YW, et al. Adjuvant Probiotics of Lactobacillus salivarius subsp. salicinius AP-32, L. johnsonii MH-68, and Bifidobacterium animalis subsp. lactis CP-9 Attenuate Glycemic Levels and Inflammatory Cytokines in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. Frontiers in Endocrinology [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 23];13:754401. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35299968/
4. Fauziani AN, Adelia A, Ardika OB, Himayani R, Rahmanisa S. Diabetes Mellitus Tipe 1. Med Prof J Lampung. 2024;14(3):442-446.
5. Yau M, Maclaren NK, Sperling MA. Etiology and Pathogenesis of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents [Internet]. www.ncbi.nlm.nih.gov. MDText.com, Inc.; 2021. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK498653/

6. Warshauer JT, Bluestone JA, Anderson MS. New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes. Cell Metabolism [Internet]. 2020 Jan;31(1):46–61. Available from:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6986815/pdf/nihms-1546095.pdf
7. D'Souza MS, Alnaif A, Ray SD. Side effects of insulin and oral antihyperglycemic drugs. Side effects of drugs annual. 2022 Jan 1;397–407.
8. Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M. and Rybak, Z. (2019). Stem cells: past, present, and future. Stem Cell Research & Therapy, [online] 10(1). Available at:https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-019-1165-5.
9. Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M. and Rybak, Z. (2019). Stem cells: past, present, and future. Stem Cell Research & Therapy, [online] 10(1). Available at:https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-019-1165-5.
10. De Los Angeles, A., Ferrari, F., Xi, R., Fujiwara, Y., Benvenisty, N., Deng, H., Hochedlinger, K., Jaenisch, R., Lee, S., Leitch, H.G., Lensch, M.W., Lujan, E., Pei, D., Rossant, J., Wernig, M., Park, P.J. and Daley, G.Q. (2015). Hallmarks of pluripotency. Nature, 525(7570), pp.469–478. doi:https://doi.org/10.1038/nature15515.
11. Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M. and Rybak, Z. (2019). Stem cells: past, present, and future. Stem Cell Research & Therapy, [online] 10(1). Available at:https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-019-1165-5.
12. Yamanaka, S. (2020). Pluripotent Stem Cell-Based Cell Therapy—Promise and Challenges. Cell Stem Cell, [online] 27(4), pp.523–531.
13. Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M. and Rybak, Z. (2019). Stem cells: past, present, and future. Stem Cell Research & Therapy, [online] 10(1). Available at:https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-019-1165-5.
14. Wan, X.-X., Zhang, D.-Y., Khan, Md.A., Zheng, S.-Y., Hu, X.-M., Zhang, Q., Yang, R.-H. and Xiong, K. (2022). Stem Cell Transplantation in the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus: From Insulin Replacement to Beta-Cell Replacement. Frontiers in Endocrinology, 13(1). doi:https://doi.org/10.3389/fendo.2022.859638.
15. Pastore, I., Assi, E., Ben Nasr, M., Bolla, A.M., Maestroni, A., Usuelli, V., Loretelli, C., Seelam, A.J., Abdelsalam, A., Zuccotti, G.V., D'Addio, F. and Fiorina, P. (2021). Hematopoietic Stem Cells in Type 1 Diabetes. Frontiers in Immunology, 12. doi:https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.694118.
16. Shi, Y., Wang, Y., Li, Q., Liu, K., Hou, J., Shao, C. and Wang, Y. (2018). Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases. Nature Reviews Nephrology, [online] 14(8), pp.493–507.

doi:https://doi.org/10.1038/s41581-018-0023-5.

17. Wan, X.-X., Zhang, D.-Y., Khan, Md.A., Zheng, S.-Y., Hu, X.-M., Zhang, Q., Yang, R.-H. and Xiong, K. (2022). Stem Cell Transplantation in the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus: From Insulin Replacement to Beta-Cell Replacement. Frontiers in Endocrinology, 13(1). doi:https://doi.org/10.3389/fendo.2022.859638.
18. Pastore, I., Assi, E., Ben Nasr, M., Bolla, A.M., Maestroni, A., Usuelli, V., Loretelli, C., Seelam, A.J., Abdelsalam, A., Zuccotti, G.V., D'Addio, F. and Fiorina, P. (2021). Hematopoietic Stem Cells in Type 1 Diabetes. Frontiers in Immunology, 12. doi:https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.694118.
19. Lee S, Kwak JH, Kim SH, Yun J, Cho JY, Kim K, et al. A comparison of metabolomic changes in type-1 diabetic C57BL/6N mice originating from different sources. Laboratory Animal Research. 2018;34(4):232.
20. Bardisi WM, Khorsheed MM, Magliah F, Magliah AF. Efficacy of insulin analogues in diabetic patients attending primary care centers. Saudi Medical Journal. 2015 Jul;36(7):829–33.
21. Wang S, Du Y, Zhang B, Meng G, Liu Z, Liew SY, et al. Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient. Cell [Internet]. 2024 Sep 25;187(22). Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867424010225?via%3Dihub
22. Carlsson, P.-O., Espes, D., Sisay, S., Davies, L.C., Smith, E. and Svahn, M.G. (2023). Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells preserve endogenous insulin production in type 1 diabetes: a Phase I/II randomised double-blind placebo-controlled trial. Diabetologia, 66(8), pp.1431–1441. doi:https://doi.org/10.1007/s00125-023-05934-3.
23. Cai, J., Wu, Z., Xu, X., Liao, L., Chen, J., Huang, L., Wu, W., Luo, F., Wu, C., Pugliese, A., Pileggi, A., Ricordi, C. and Tan, J. (2016). Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cell With Autologous Bone Marrow Cell Transplantation in Established Type 1 Diabetes: A Pilot Randomized Controlled Open-Label Clinical Study to Assess Safety and Impact on Insulin Secretion. Diabetes Care, [online] 39(1), pp.149–157. doi:https://doi.org/10.2337/dc15-0171.
24. Wan XX, Zhang DY, Khan MdA, Zheng SY, Hu XM, Zhang Q, et al. Stem Cell Transplantation in the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus: From Insulin Replacement to Beta-Cell Replacement. Frontiers in Endocrinology. 2022 Mar 18;13(1).
25. 15. Ware J, Boughton CK, Allen JM, Wilinska ME, Hartnell S, Ajay Thankamony, et al. Effect of 48 Months of Closed-Loop Insulin Delivery on Residual C-Peptide Secretion and

Glycemic Control in Newly Diagnosed Youth With Type 1 Diabetes: A Randomized Trial. Diabetes Care [Internet]. 2024 Jun 26 [cited 2024 Sep 8];47(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38924772/

26. Klonoff DC, Evans ML, Lane W, Kempe H, Renard E, DeVries JH, et al. A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast‐acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). Diabetes, Obesity and Metabolism. 2019 Apr;21(4):961–7.
27. Thabit H, Elleri D, Lalantha Leelarathna, Allen JK, Lubina-Solomon A, Stadler M, et al. Unsupervised home use of an overnight closed‐loop system over 3–4 weeks: a pooled analysis of randomized controlled studies in adults and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes, Obesity, and Metabolism. 2015 Jan 9;17(5):452–8.
28. Riddle MC, Bolli GB, Ziemen M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Basal and Mealtime Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 1). Diabetes Care. 2014 Jul 30;37(10):2755–62.
29. Ramzy A, Thompson DM, Ward-Hartstonge KA, Ivison S, Cook L, Garcia RV, et al. Implanted Pluripotent stem-cell-derived Pancreatic Endoderm Cells Secrete glucose-responsive C-peptide in Patients with Type 1 Diabetes. Cell Stem Cell. 2021 Dec 2;28(12):2047-2061.e5.
30. Taylor G, Shaw AJ, Smith K, Capper T, Scragg J, Cronin MJ, et al. Type 1 diabetes patients increase CXCR4+ and CXCR7+ haematopoietic and endothelial progenitor cells with exercise, but the response is attenuated. Scientific Reports. 2021 Jul 15;11(1).
31. Izadi M, Sadr Hashemi Nejad A, Moazenchi M, Masoumi S, Rabbani A, Kompani F, et al. Mesenchymal stem cell transplantation in newly diagnosed type-1 diabetes patients: a phase I/II randomized placebo-controlled clinical trial. Stem Cell Research & Therapy [Internet]. 2022 Jun 20;13(1). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9208234/
32. Thakkar UG, Trivedi HL, Vanikar AV, Dave SD. Insulin-secreting adipose-derived mesenchymal stromal cells with bone marrow–derived hematopoietic stem cells from autologous and allogenic sources for type 1 diabetes mellitus. Cytotherapy. 2015 Jul;17(7):940–7.
33. Ye L, Li L, Wan B, Yang M, Hong J, Gu W, et al. Immune response after autologous hematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetes mellitus. Stem Cell Research & Therapy. 2017 Apr 18;8(1).
34. Sue D, Joana Rodrigues Dantas, Silva KR, Débora Lopes Souto,

Maria, Jacqueline, et al. Allogenic Adipose Tissue-Derived Stromal/Stem Cells and Vitamin D Supplementation in Patients With Recent-Onset Type 1 Diabetes Mellitus: A 3-Month Follow-Up Pilot Study. Frontiers in Immunology. 2020 Jun 2;11.

GOCAM! 2025

PHOTOGRAPHY

GOCAM! 2025

DEFYING GRAVITY: STRENGTH IN CELEBRATION

KIRSTEN VALERINA YASON

1ST PLACE


UCC上島珈琲
中国茶専門店
祭壇参拝
入口
元町店
聖帝君(関帝)
中国茶専門店

THROUGH THE BRANCHES OF TIME

AZZAHRA NASYUHA ANDE



BODY AND SOUL IN HARMONY

NAWRA NAJWAH JUNAIDI


HINGES
GOOD

CALM UNDER PRESSURE

SURYA LEONARD LIESWAN


Medical
15
TEKNIK
20
15

SKY-HIGH HUSTLE

SURYA LEONARD LIESWAN


BEBAS
21
45

TAKING FLIGHT

SURYA LEONARD LIESWAN


20:42
BEBAS
ALIFIANSYAH
30
UNHAS

FESTIVAL SCIENCE COMPETITION 2024

PUBLIC POSTER

FESTIVAL SCIENCE COMPETITION

2024

GENERASI MUDA DIHANTUI CVD, STOP HIPERTENSI, MARI MULAI DENGAN HIDUP SEHAT!

NICHOLAS RATUMBUISANG PAOKI
YAYANG JUNITA SARI
SALSABILAH FATIHA P.

FASCIA



GENERASI MUDA DIHANTUI CVD, STOP HIPERTENSI, MARI MULAI DENGAN HIDUP SEHAT!

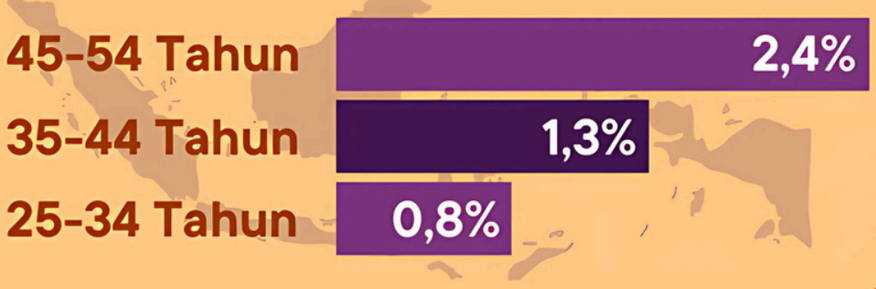
APA ITU CVD?

Cardiovascular Disease (CVD) adalah **penyakit yang memengaruhi jantung dan pembuluh darah.** CVD dapat disebabkan oleh kombinasi faktor sosial-ekonomi, perilaku, lingkungan, serta penyakit lain seperti hipertensi, diabetes, dan lainnya.

TAHUKAH KAMU?

Jumlah kematian akibat CVD secara global mencapai **17,9 JUTA JIWA PER TAHUN**

Persentase Berdasarkan Kelompok Usia



GEJALA

H Hilangnya kesadaran

A Adanya sesak nafas

N Nyeri atau rasa tidak nyaman di dada

T Terjadinya jantung berdebar-debar

UJ Ujung hingga pergelangan kaki membengkak



FAKTOR RISIKO



Hipertensi

Penderita kolesterol tinggi

Riwayat keluarga



Terkena diabetes

Nikotin dalam rokok

Stress



Intensitas aktivitas fisik rendah

YUK CEGAH DENGAN HIDUP SEHAT

S Selalu periksa kesehatan secara rutin

E Emosi dikelola dengan baik

H Hindari rokok dan alkohol

A Atur berat badan ideal dengan olahraga

T Terapkan diet sehat

Scan untuk informasi lebih lanjut

Nicholas Daniel Ratumbuisang P. I Salsabila Fatihah P. I Yayang Junita S.

Referensi : WORLD HEART FEDERATION · Kemenkes

HILARIUS 2024

PUBLIC POSTER

HILARIUS 2024

IN CASE OF FIRE, PREVENT BURNT FROM SPREADING!

AUSHAF MUQSITHA TAKDIR
NAFISAH MUTHMAINNAH IRSYAD

1ST PLACE

UNIVERSITAS GADJAH MADA

BARA NIRMALA
HIMIKA FK-KMK UGM

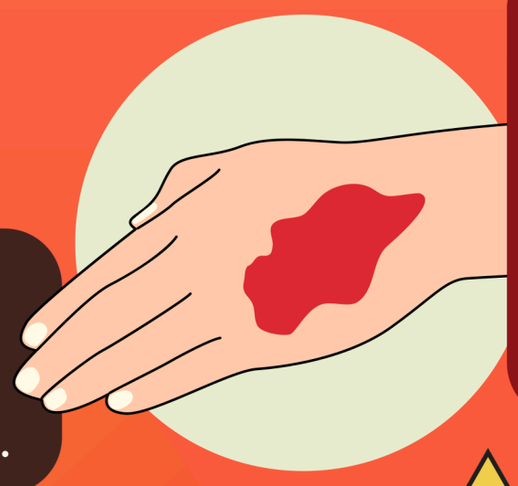
UNIVERSITAS GADJAH MADA
FAKULTAS KEDOKTERAN
KESEHATAN MASYARAKAT DAN KEPERAWATAN

In case of FIRE, PREVENT BURNS FROM SPREADING!

Scan for reference and more information
https://bit.ly/PreventBurns

Definition

Burn is an injury to the skin or other organic tissue primarily caused by heat, overexposure to the sun or other radiation, chemical, or electrical contact.



According to WHO

Approximately **300,000** **Deaths annually** And a global increase in fire-related morbidity, mortality, and disability.

And almost **2/3** Occur in Africa and South-East Asia Regions.

Burns can either be minor medical problems or life-threatening emergencies.

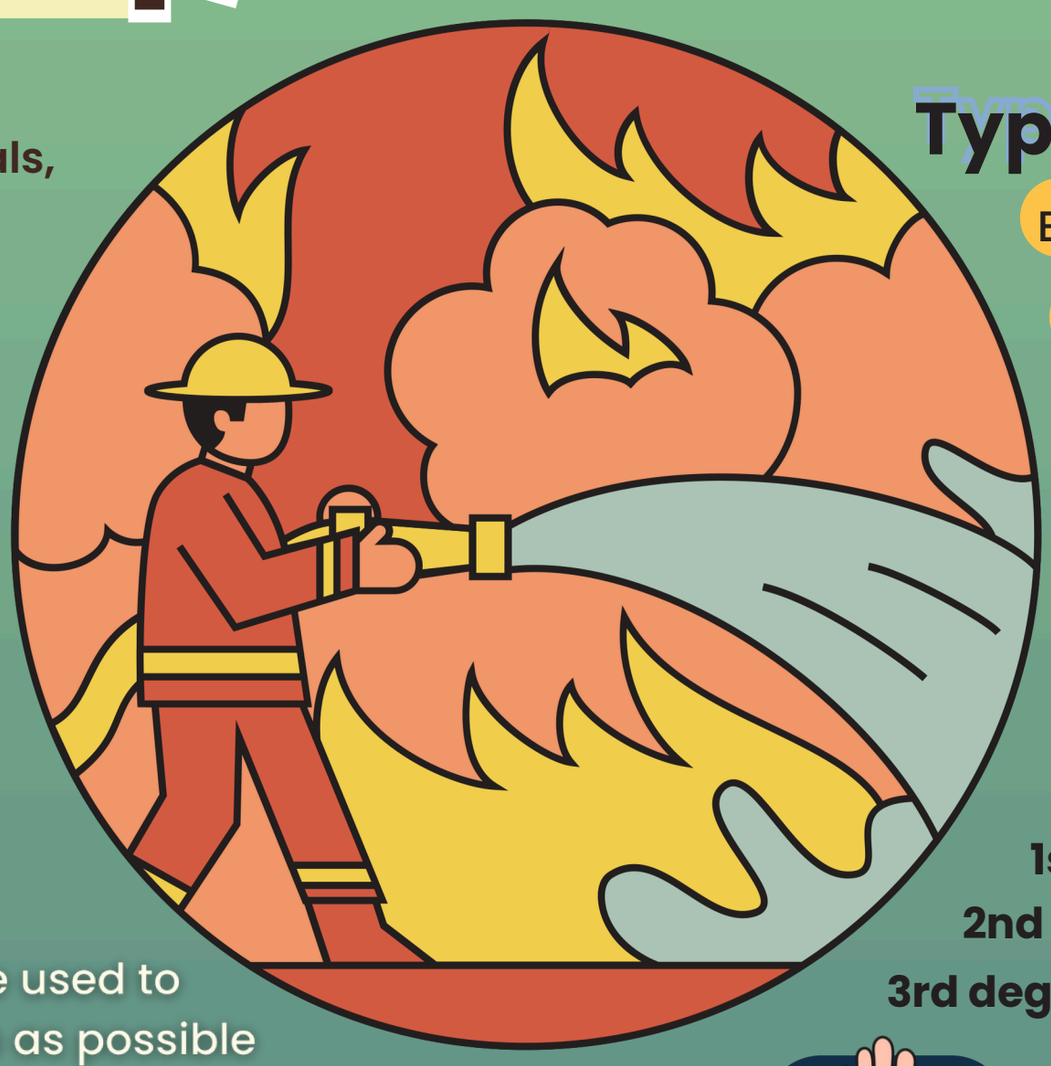
When to see a doctor ??

F Face, hands, feet, genitals, or major joints burns

I Induced by chemicals or electricity

R Redness, blanches with pressure, painful sensation

E Emerge with blisters or cause charred, white or leathery skin



Appropriate first aid must be used to treat burns or scalds as soon as possible to limit the amount of skin damage.

So, what are the initial first aid treatment for burns?

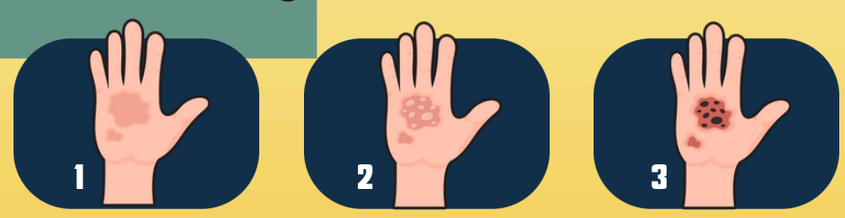
Types of Burns:

- Electric burns
- Acid/chemical burns
- Sunburn



3 Categories of Burns:

1st degree (superficial burns)
2nd degree (partial thickness burn)
3rd degree (full thickness burn)



Prognosis

How the types of burns are treated initially determines the outcome's success

Remember to PREVENT!

P Preclude the burning process



R Remove any clothing/ jewellery



E Ease off burns with cool/ lukewarm running water



V Victims should be wrapped with clean cloth/sheet



E Elevate the affected area if possible



n Numb pain of burns with over-the-counter painkillers



T Transport to the nearest appropriate facility for medical care



AMSA HEALTH FAIR 2025

PUBLIC POSTER

AMSA HEALTH FAIR 2025

PUNGGUNG SERING SAKIT?
AYO GERAK SEKARANG!

FIRYAL FADHILAH
ZAHRAH CANTIKA RAMADHANI

ABSTRAK

a. **Pendahuluan**

Low Back Pain (LBP) atau nyeri punggung bawah adalah keluhan muskuloskeletal yang terjadi di area antara ujung bawah tulang rusuk dan lipatan bokong. Berdasarkan data WHO (2023), sekitar 619 juta orang di dunia mengalami LBP pada tahun 2020, dengan proyeksi meningkat menjadi 843 juta pada 2050. Di Indonesia, Riskesdas 2021 melaporkan prevalensi LBP sebesar 3,71% atau sekitar 10-13 juta jiwa. Tingginya angka kejadian LBP berdampak signifikan terhadap produktivitas dan kualitas hidup masyarakat, namun kesadaran terhadap gejala, faktor risiko, dan langkah pencegahannya masih rendah.

b. Tujuan

Poster ini dirancang sebagai media edukasi visual untuk meningkatkan pengetahuan dan kesadaran masyarakat umum tentang pentingnya mengenali gejala, memahami faktor risiko, serta menerapkan langkah pencegahan Low Back Pain (LBP) sejak dini. Dengan demikian, diharapkan angka kejadian dan dampak disabilitas akibat LBP dapat berkurang.

c. Kesimpulan

Sebagai salah satu masalah kesehatan global dan nasional, LBP memerlukan pendekatan promotif yang efektif. Edukasi berbasis akronim yang mudah diingat dan disertai data yang valid diharapkan dapat meningkatkan kewaspadaan dan mendorong perilaku preventif di masyarakat.

Keywords: edukasi kesehatan, gaya hidup, low back pain, nyeri punggung bawah, pencegahan

PUNGGUNG Sering SAKIT ? Ayo GERAK Sekarang !!

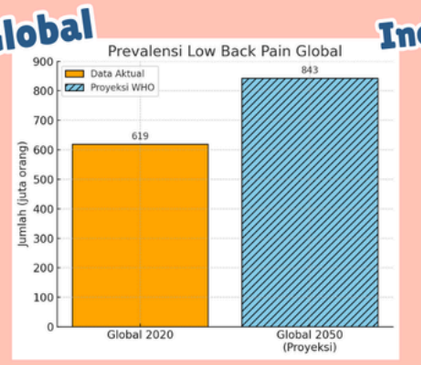


Apa itu Low Back Pain?

low back pain adalah **rasa sakit** yang dirasakan **di area punggung bagian bawah,** yaitu antara ujung bawah rusuk dan lipatan bokong.

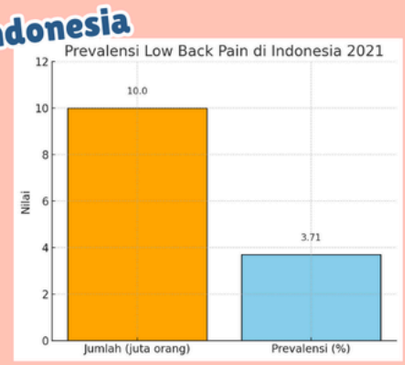
Tahukah Kamu?

Global



619 JUTA PENDERITA PADA TAHUN 2020

Indonesia



SEKITAR 10 JUTA PENDERITA DI TAHUN 2021

Yuk Kenali Gejala SAKIT !!

S — Sakit punggung bawah



A — Aktivitas terbatas



K — Kaku



I — Iritasi saraf



T — Tidur terganggu



Faktor Risiko !

P Postur yang tubuh buruk



U Usia lanjut



N Nikotin/merokok



G Gaya hidup tidak sehat



G Gangguan berat badan



U Upaya fisik berlebihan



N Nyeri akibat stres



G Gangguan tulang belakang



SCAN ME



Yuk Cegah dengan GERAK !!

G — Gaya Hidup Aktif



E — Evaluasi posisi duduk



R — Relaksasi



A — Atur Berat Badan



K — Kontrol Kebiasaan Buruk



SAKIT DI PUNGGUNG? LEPAS DARI RASA SAKIT, SEMBUH DENGAN LANGKAH TEPAT!

PETER KIN THIOS
FELICIA VIRGINIA THIOS

Sakit di Punggung? Lepas dari Rasa Sakit, Sembuh dengan Langkah Tepat!

Peter Kin Thios, Felicia Virginia Thios

[E-mail korespondensi: peterkinthios@gmail.com]

Pendahuluan: *Low back pain* (LBP) merupakan kondisi nyeri atau ketidaknyamanan pada punggung bagian bawah yang melibatkan struktur muskuloskeletal seperti otot, ligamen, tulang belakang, hingga saraf[1]. Secara global, diperkirakan 619 juta orang mengalami LBP pada tahun 2020, dan jumlah ini diproyeksikan meningkat menjadi 843 juta pada tahun 2050, terutama pada kelompok usia 30-60 tahun di negara maju dan berkembang[2]. Di Indonesia, prevalensi LBP pada usia dewasa tengah mencapai 44,29% dalam periode 12 bulan, dengan faktor risiko utama meliputi jenis kelamin perempuan, obesitas, kurang aktivitas fisik, serta stres dan durasi kerja yang panjang[3]. Mengingat dampaknya terhadap kualitas hidup dan produktivitas, diperlukan upaya edukasi dan pencegahan yang efektif untuk mengurangi beban penyakit ini.

Tujuan: Poster berjudul "Sakit di Punggung? Lepas dari Rasa Sakit, Sembuh dengan Langkah Tepat!" ini bertujuan meningkatkan kesadaran masyarakat terhadap LBP dengan pendekatan edukatif berbasis akronim. Deteksi dini gejala LBP diperkenalkan melalui akronim SAKIT (Sakit dan kaku pada punggung bawah, Aktivitas memperparah rasa nyeri, Keterbatasan gerak dan fleksibilitas, Imobilitas, Senasi Tingling (Kesemutan)[4]. Pemahaman terhadap faktor risiko dirangkum dalam akronim LEPAS (Lama duduk atau berdiri salah, Edukasi postur kurang, Postur buruk berulang, Aktivitas fisik kurang atau berlebihan, Sakit punggung sebelumnya[5]. Sementara itu, upaya pencegahan dan penanganan dirangkum melalui akronim SEMBUH (Stabilitas otot melalui latihan fisik, Edukasi terkait postur tubuh yang benar, Medikasi untuk kontrol nyeri, Berkonsultasi dengan fisioterapis, Uji coba teknik relaksasi otot, Hindari beban berat dan lakukan peregangan rutin)[6].

Kesimpulan: Dengan tingginya angka kejadian LBP secara global dan nasional, edukasi berbasis akronim SAKIT, LEPAS, dan SEMBUH diharapkan dapat meningkatkan literasi kesehatan masyarakat, mendorong deteksi dini, serta memperkuat tindakan promotif dan preventif. Upaya ini diharapkan berkontribusi dalam menjaga kesehatan punggung bawah, mendukung aktivitas harian, serta meningkatkan kualitas hidup masyarakat.

Kata kunci: *low back pain, prevalensi, gejala, faktor risiko, pencegahan*

Daftar Pustaka

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Low Back Pain [Internet]*. National Institutes of Health; 2023 [cited 2025 Apr 26]. Available from: https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/low-back-pain
2. GBD 2019 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22.
3. Suyadi A, Yulianti T, Marantina T. Prevalence and risk factors of low back pain in adult population in Indonesia: a study in Depok, West Java. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Indonesia*. 2018;13(3):85-90.
4. Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross JT Jr, Shekelle P, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007;147(7):478-91.
5. Froud R, et al. Clinical features of low back pain: what the primary care physician needs to know. *Am Fam Physician*. 2018;97(6): 385-395. Available from: https://www.aafp.org/afp/2018/0315/p385.html
6. Lee JH, Hoshino Y, Nakamura K, Kariya T, Saita K. The effects of conservative treatment on low back pain: a review of clinical trials. *J Pain Res*. 2018;11:597-606.

SAKIT DI PUNGGUNG?

LEPAS DARI RASA SAKIT, SEMBUH DENGAN LANGKAH TEPAT

RISK

LEPAS



- Lama Duduk
- Edukasi Postur Kurang
- Perempuan
- Aktivitas Fisi Kurang
- Sakit Punggung Sebelumnya

DID YOU KNOW?

Low back pain (LBP) merupakan kondisi nyeri atau ketidaknyamanan pada punggung bagian bawah yang melibatkan struktur muskuloskeletal seperti otot, ligamen, tulang belakang, hingga saraf

Di Indonesia



4 Dari 10 Orang Mengidap Low Back Pain



S Sakit dan kaku pada punggung bawah

A Aktivitas memperparah rasa nyeri

K Keterbatasan gerak dan fleksibilitas

I Imobilitas (Kesulitan bergerak karena nyeri)

T Tingling (Rasa Kesemutan)

SEMBUH

- **S** Stabilitas otot melalui latihan fisik
- **E** Edukasi terkait postur tubuh yang benar
- **M** Medikasi untuk kontrol nyeri
- **B** Berkonsult-asi dengan fisioterapis
- **U** Uji coba teknik relaksasi otot
- **H** Hindari Mengangkat beban berat

JAYSCO 2024

PUBLIC POSTER

JENDERAL ACHMAD YANI SCIENTIFIC COMPETITION 2024

LAWAN BATUK DENGAN PATUH MINUM OBAT CEGAH TB-RO!

NAZWA NUR FADHILAH OLII
NABILA HANA ZAHIRAH AMRI
TAZQIYAH ZHAFIRAH B.

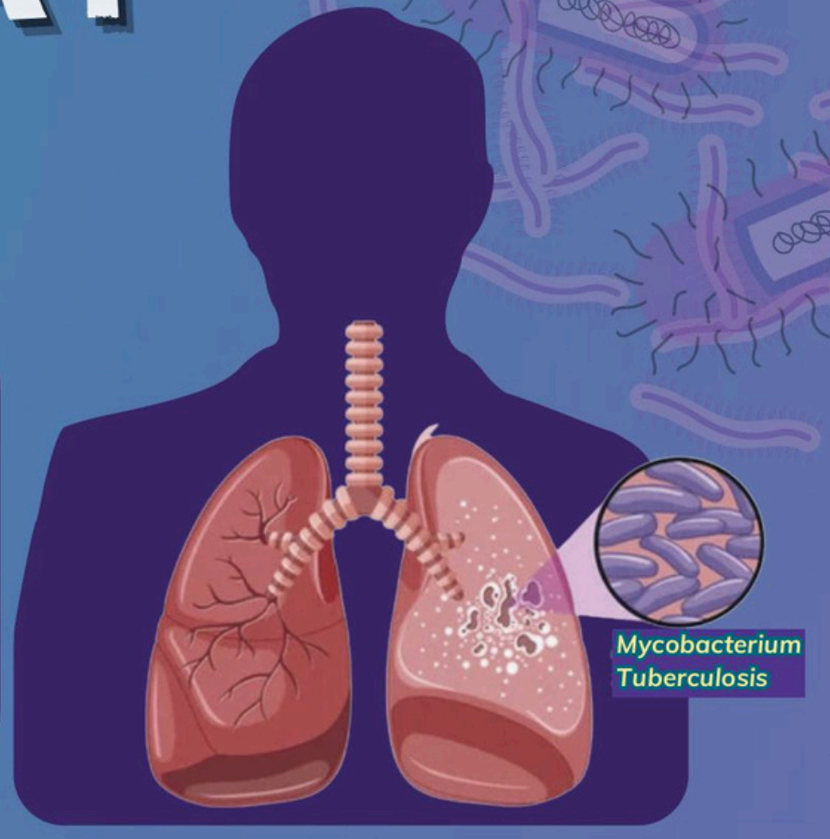
3RD PLACE

Nazwa Nur F.O. | Nabila Hana Z. Amri | Tazqiyah Zhafirah B.

LAWAN BATUK DENGAN PATUH MINUM OBAT CEGAH TB-RO!

Tuberculosis Resisten Obat?

Tuberculosis adalah penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri Mycobacterium tuberculosis yang umumnya menyerang paru-paru. **Tuberculosis resisten obat** adalah kondisi ketika bakteri ini menjadi resisten atau kebal terhadap obat-obatan yang biasa digunakan, sehingga proses pengobatannya menjadi lebih kompleks dan lama.



Tahukah Kamu?

10,8 JUTA
Kasus TBC Resisten obat di dunia

400.000
Kasus TBC Resisten obat di Indonesia



Scan me!

Akses Website Kami di bit.ly/PatuhMinumObAT

YUK KENALI GEJALA & FAKTOR RISIKONYA!

B Batuk lebih dari 2 minggu

A Anoreksia (penurunan nafsu makan)

T Telah lama demam

U Ulu hati atau dada terasa nyeri

K Keringat di malam hari

T Terlambat diagnosis dan pengobatan

B Berhenti pengobatan TB sebelum selesai

R Riwayat paparan pasien TB resisten

O Orang dengan sistem imun yang lemah

Cegah TB-RO dengan PATUH

P Pengobatan yang tepat dan dikonsumsi secara rutin

A Akses terhadap pelayanan kesehatan yang baik

T Utamakan kebersihan lingkungan dan ventilasi yang baik

U Tes dan diagnosis dini

H Hindari kontak dengan penderita TBC resisten

MINERFA 2025

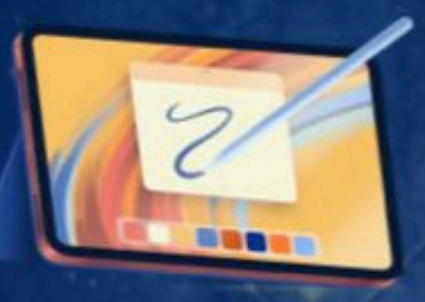
PUBLIC POSTER

MEDICAL COMPETITION AND FAIR OF ANATOMY AND PHYSIOLOGY 2025

SCREEN TIME TINGGI SEBABKAN MATA KERING? CEGAH DENGAN KEDIP!!

YAYANG JUNITA SARI
ZAHRA CANTIKA
NAZWA NUR FADHILAH OLII

Nazwa Nur – Yayang Junita – Zahrah Cantika



SCREEN TIME Tinggi sebabkan Mata KERING ? Cegah dengan KEDIP !!



Screen Time tinggi sebabkan mata kering?

Mata kering merupakan salah satu gejala Computer Vision Syndrome (CVS). CVS adalah kumpulan gejala yang ditimbulkan pada mata dan penglihatan yang terkait dengan penggunaan gadget yang berlebih atau dalam waktu panjang.

Tahukah kamu?



Sekitar 60 juta orang di seluruh dunia diperkirakan menderita CVS, dengan 1 juta kasus baru setiap tahunnya.

Yuk Kenali Gejala KERING

K Kelelahan mata akibat fokus yang berkepanjangan



E Efek berair pada mata



R Rasa tidak nyaman dan penglihatan kabur



I Iritasi mata karena paparan layar yang lama



N Nyeri kepala akibat ketegangan visual.



G Gangguan penglihatan



Yuk intip kisah Bobby!

SCAN HERE



Waspadai dengan SCREEN



S Sudut pandang tidak ideal

C Cahaya tidak memadai

R Riwayat kelainan mata

E Eksposur dari jarak dekat

E Eksposur layar lebih dari 6 jam

N Nutrisi dan hidrasi kurang

YUK CEGAH DENGAN KEDIP

K Kedip secara teratur

E Edukasi dengan makanan bergizi



D Dapatkan cukup cairan



I Istirahat yang cukup



P Perhatikan pencahayaan



PP030

Referensi :

AR-RAZI RESEACRH COMPETITION 2024

ESSAY

AR-RAZI RESEARCH COMPETITION

2024

EKSPLORASI INHIBISI ONKOGEN E6/E7 MELALUI APLIKASI CRISPR/CAS9: INOVASI DALAM TERAPI KANKER SERVIKS AKIBAT INFEKSI HUMAN PAPILLOMAVIRUS

JESSICA TJIA

FINALIST

Ar-Razi Research Competition 2024

EKSPLORASI INHIBISI ONKOGEN E6/E7 MELALUI APLIKASI CRISPR/CAS9: INOVASI DALAM TERAPI KANKER SERVIKS AKIBAT INFEKSI *HUMAN PAPILLOMAVIRUS*

SUBTEMA PENGEMBANGAN DAN INOVASI DALAM BIDANG TEKNOLOGI BIOMOLECULAR DAN GENETIKA DALAM APLIKASI ILMU KEDOKTERAN BIDANG OBSTETRI DAN GINEKOLOGI

Oleh: Jessica Tjia

Pendahuluan

Latar Belakang

Kanker serviks merupakan jenis kanker yang ditemukan pada leher rahim dan menempati peringkat keempat sebagai tipe kanker yang paling umum menyerang wanita.[1] Setiap tahun, lebih dari setengah juta wanita didiagnosis kanker serviks dan penyakit ini menyebabkan lebih dari 300 000 kematian di seluruh dunia.[2] Sekitar 99.7% kasus kanker serviks disebabkan oleh infeksi *human papillomavirus* (HPV) yang persisten pada daerah genital. Sebagian besar penyebaran HPV disebabkan oleh kontak kulit ke kulit yang terjadi saat hubungan seksual. Subtipe HPV yang umumnya menyebabkan kanker serviks adalah HPV16 dan HPV18. Untuk mendiagnosis kanker serviks, dilakukan pap smear untuk mendeteksi perubahan sel di leher rahim akibat HPV.[3]

Berdasarkan data Profil Kesehatan Indonesia tahun 2021, kanker serviks menempati peringkat kedua terbanyak dari seluruh jenis kanker yang diderita wanita.[4] Saat ini, terapi kanker serviks yang tersedia di Indonesia adalah pembedahan, radioterapi, kemoterapi, atau kombinasi ketiganya. Selain itu, sebagai pencegahan, vaksin HPV16 dan HPV18 juga telah tersedia. Namun, terapi kanker serviks saat ini memiliki beberapa kekurangan, termasuk efek samping dan keterbatasan efektivitas, terutama pada stadium lanjut.[5,6] Oleh karena beban kesehatan dan sosial ekonomi yang besar, dibutuhkan pendekatan baru dalam terapi kanker serviks akibat infeksi HPV.

Setelah HPV (terutama tipe 16 dan 18) menyerang dinding serviks, ekspresi berlebihan dari protein onkogen E6/7 yang dihasilkan oleh HPV mendorong dan mempertahankan pertumbuhan abnormal dari sel-sel serviks. CRISPR/Cas9 sebagai teknologi *gene editing* dapat menghambat ekspresi gen E6/7 sehingga menghambat fenotipe karsinogenesis serviks yang dimiliki gen E6/7. CRISPR/Cas9 menawarkan solusi baru dengan efek samping yang kurang dan tidak terbatas efektivitasnya oleh stadium kanker serviks yang diderita.[7]

Dalam studi klinis, aplikasi CRISPR/Cas9 sedang diteliti sebagai terapi berbagai penyakit genetik, seperti acute myeloid leukemia (AML), fibrosis sistik, β-thalassemia, dan sebagainya. CRISPR/Cas9 dapat mengakses dan meng*edit*

daerah tertentu dalam genom secara spesifik dan dengan demikian memiliki peluang besar sebagai terapi kanker serviks.[8]

Dalam rangka menanggulangi morbiditas kanker serviks secara regional, nasional, dan internasional, pendekatan baru menjadi kunci penting untuk pengobatan yang berhasil dan nantinya diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup penderita. Melihat potensi CRISPR/Cas9 yang diyakini dapat membantu manajemen kanker serviks di Indonesia, penulis berinisiatif mengeksplorasi potensi CRISPR/Cas9 sebagai pendekatan inovatif terapi optimal kanker serviks melalui inhibisi onkoprotein E6/7 dalam esai ilmiah ini.

Isi

Kanker Serviks akibat Infeksi HPV

HPV adalah salah satu virus penyebab infeksi organ reproduksi terbanyak. Umumnya, HPV dapat menyebar melalui kontak kulit ke kulit saat hubungan seksual. HPV menginfeksi lapisan basal dari sel epitel membran mukokutan dan dapat menyebabkan berbagai manifestasi klinis, mulai dari lesi hingga kanker. Kanker serviks merupakan salah satu manifestasi paling umum dari infeksi HPV yang diderita wanita.[9,10]

HPV adalah virus keluarga *Papovaviridae* yang berukuran relatif kecil dan tidak berselubung. Salah satu struktur molecular HPV yang berperan penting dalam karsinogenesis dan pembentukan tumor adalah *early region* (E). Berbagai jenis E dengan fungsinya masing-masing dapat ditemukan di HPV, seperti E1 dan E2 yang berperan penting dalam replikasi virus, serta E6 dan E7 yang seringkali disebut onkogen karena berperan penting dalam pembentukan tumor. E6 bekerja dengan menghambat supresor sel kanker p53 dan menghambat persinyalan RIG-I. E7 berfungsi untuk menghambat retinoblastoma protein (Rb).[9]

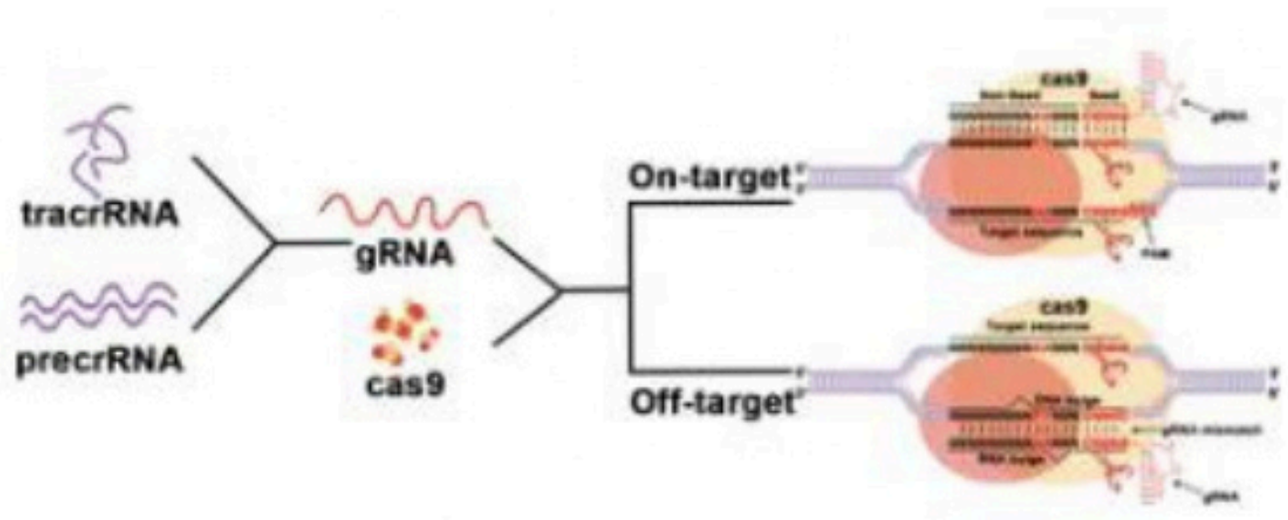
HPV genital dapat diklasifikasikan menjadi tipe *high risk* (onkogenik) dan *low risk* (non-onkogenik). HPV non-onkogenik yang umumnya ditemukan adalah HPV tipe 6, 11, 42, 43, dan 44, sementara sebagian besar HPV onkogenik adalah HPV16 dan HPV18. HPV menyerang epitel mukokutan dan menghasilkan partikel virus pada epitel matur, sehingga kontrol siklus sel normal dan pembelahan sel yang

terus-menerus menyebabkan kerusakan genetik. Tingkat keparahan manifestasi klinis akibat infeksi HPV bergantung pada tipe HPV yang menginfeksi dan faktor risiko pejamu, seperti kekebalan tubuh yang lemah, multiparitas, dan merokok.[9,10]

Mekanisme Utama CRISPR/Cas9

Sistem CRISPR/Cas9 merupakan teknologi *gene-editing* yang dapat menargetkan dan mengedit kromosom DNA. CRISPR/Cas9 berpotensi sebagai terapi berbagai penyakit genetik melalui cara kerjanya, yaitu dengan memperbaiki gen yang rusak melalui *homology-directed repair* (HDR) atau inhibisi gen yang menyebabkan penyakit melalui *non-homologous end joining* (NHEJ) atau aktivasi gen.[7]Dibandingkan dengan teknologi *gene-editing* lain seperti ZFNs dan TALENs, CRISPR/Cas9 memiliki keunggulan, yaitu dapat diprogram dengan rantai RNA yang pendek, sehingga lebih mudah digunakan.[9] Sistem CRISPR/Cas9 terdiri dari susunan CRISPR di bagian tengah dan beberapa gen Cas di kedua sisi, termasuk gen Cas9. RNA CRISPR yang ditranskripsi oleh susunan CRISPR guideRNA (gRNA) berfungsi sebagai *guide* untuk mengarahkan nuklease Cas9 dan menghasilkan *double-strand break* (DSB) pada situs target.[11,12]

Setelah menginvasi sel pejamu, DNA eksogen dibelah menjadi beberapa fragmen DNA yang disebut *protospacers*. Oleh protein Cas1 dan Cas2, *protospacers* akan membentuk susunan CRISPR. Selanjutnya, susunan CRISPR akan ditranskripsi untuk membentuk precrRNAs yang sesuai untuk gen target. Situs CRISPR yang terletak pada bagian atas susunan CRISPR akan ditranskripsi untuk menghasilkan tracrRNA. TracrRNA yang memiliki fragmen homolog dengan precrRNA akan membentuk kompleks precrRNA/tracrRNA. Kompleks ini selanjutnya akan diproses menjadi bentuk lebih matur, yaitu gRNA.[11,13,14]



Gambar 1 Mekanisme Utama CRISPR/Cas9[20]

Selanjutnya, gRNA akan berikatan dengan Cas9 dan mengarahkan Cas9 ke situs target untuk membelah DNA dan menghasilkan DSBs. Setelah membelah DNA target dan menghasilkan DSBs, Cas9 akan menginisiasi proses *self-repair* dari sel pejamu, yaitu proses NHEJ dan HDR. Kedua mekanisme ini akan memediasi mutasi seperti substitusi, delesi, dan insersi pada DNA target.[7]

Potensi CRISPR/Cas9 dan Ekstraksi Studi Preklinis

CRISPR/Cas9 telah muncul sebagai terapi untuk menghambat proliferasi sel pada karsinogenesis yang diinduksi dan dipertahankan oleh onkoprotein HPV E6/7. Rangkuman dari studi preklinis telah diuraikan pada Tabel 1.

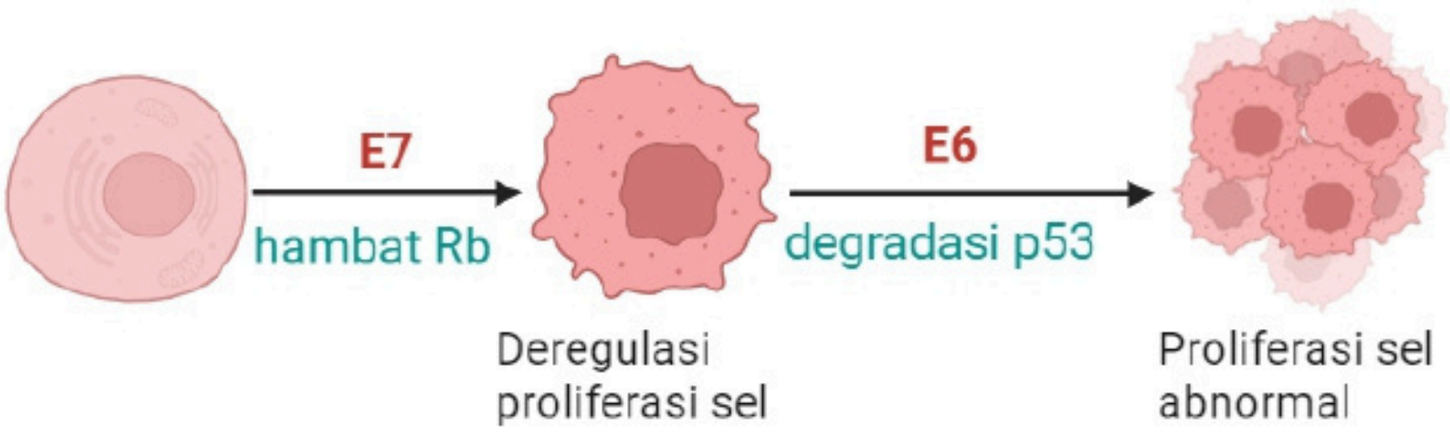
Tabel 1. Rangkuman Studi Preklinis CRISPR/Cas9

Penulis	**Deskripsi Penelitian**	**Rangkuman Hasil Temuan**
Jubair dkk., 2019[7]	• Penelitian dilakukan dengan mentransfeksikan sel-sel HeLa yang terinfeksi HPV18 dengan gen FokI/dCas9 atau Wild Type/Cas9 (WT/Cas9) dan gRNAs dengan perbandingan 1:2. • Penelitian ini juga bertujuan untuk mengetahui jenis Cas9 yang lebih efektif. • Penelitian *in vivo* juga dilakukan dengan mentransfeksikan WT/Cas9 yang menargetkan onkogen HPV 16E7 pada mencit.	- Pada MTT assay, ditemukan bahwa terapi dengan gen FokI/dCas9 dan WT/Cas9 menghambat proliferasi sel secara signifikan. - WT/Cas9 jauh lebih efektif dalam mengurangi pertumbuhan sel dibandingkan FokI/dCas9. - Pada mencit, terdapat peningkatan signifikan protein caspase-3 (marker apoptosis) yang menghambat pertumbuhan sel.

Inturi dan Jemth, 2021[15]	• Penelitian dilakukan dengan mentransfeksikan sel-sel HeLa yang terinfeksi HPV18 dengan dua guide RNAs (gRNAs) yang masing-masing menargetkan gen E6/7. • gRNAs diekspresikan menggunakan vektor PX459 yang membawa gen Cas9 dan puromycin.	- Pada *western blot analysis*, ditemukan inhibisi efisien onkogen E6/7 HPV18. - Pada *genomic* DNA *sequencing*, ditemukan mutasi indel pada daerah yang ditargetkan dari sel yang diterapi Cas9.
Gao dkk., 2022[16]	• Penelitian dilakukan dengan mentransfeksikan masing-masing jenis sel (SiHa, S12, HeLa, dan C33A) dengan gRNAs yang membawa gen Cas9 menargetkan HPV 16E7. • Untuk menentukan efek ekspresi E7 yang menurun, plasmid Cas9 ditransfeksikan pada sel positif HPV16 (SiHa dan S12). • Penelitian *in vivo* dilanjutkan dengan mentransfeksikan plasmid Cas9 pada mencit Balb/C yang memiliki tumor akibat HPV16.	- Pada T7 Endonuclease I (T7EI) Assay, ditemukan mutase indel pada daerah genom yang ditargetkan Cas9. - Pada Cell Counting Kit-8 (CCK8) Assay, ditemukan inhibisi pertumbuhan sel positif HPV16. - Pada *genomic* DNA *sequencing*, ditemukan mutase indel pada daerah yang ditargetkan dari sel yang diterapi Cas9. - Ukuran tumor berkurang secara signifikan pada mencit yang diterapi Cas9.
Ket: indel: *insertion-deletion*; MTT: Microculture Tetrazolium Technique		

Aplikasi CRISPR/Cas9 dalam Terapi Kanker akibat Infeksi HPV

Protein onkogen E6/7 dimiliki oleh HPV untuk menginaktivasi tumor supressors p53 dan retinoblastoma protein (Rb). Inaktivasi ini menyebabkan peningkatan replikasi genom virus dan menginduksi proliferasi sel tidak terkontrol, pembentukan pembuluh darah baru, invasi jaringan, dan metastasis.[17] Proses terapi genetik oleh CRISPR/Cas9 dimulai dengan mendesain CRISPR/Cas9 yang secara spesifik menargetkan onkogen E6/7. Selanjutnya, CRISPR/Cas9 dihantarkan melalui berbagai metode, seperti vektor virus atau nanopartikel lemak agar dapat meng*edit* sel serviks secara spesifik. Berikutnya, gRNA yang ditransfeksi secara bersamaan dengan CRISPR/Cas9 akan mengarahkan Cas9 pada sekuens DNA spesifik dari onkogen HPV. Cas9 akan berikatan dengan sekuens ini dan menghasilkan DBB. Mekanisme *repair* yang hadir di sel akan berusaha untuk memperbaiki DBB yang kemudian akan menghasilkan mutasi indel dan merusak onkogen. Inhibisi dari tumor suppressor p53 dan Rb berhenti akibat rusaknya onkogen, sehingga kontrol proliferasi sel dapat terjadi.[18,19,20]



Gambar 2 Mekanisme Onkogen E6/7 dalam Karsinogenesis[20]

Berbagai studi preklinis yang telah dilakukan membuktikan efektivitas terapi CRISPR/Cas9. Keberhasilan dari studi preklinis yang diteliti oleh Jubair dan kolega dibuktikan melalui berbagai analisis yang menunjukkan penghambatan karsinogenesis.[7] Selain itu, penelitian yang dilakukan Inturi dan Jemth menunjukkan inhibisi onkogen E6/7 oleh Cas9 yang kemudian mencegah proliferasi sel.[15] Studi lain oleh Gao dan kolega juga menunjukkan mutase indel pada daerah genom yang ditargetkan Cas9.[16] Studi *in vivo* yang dilakukan menunjukkan peningkatan marker apoptosis yang merupakan indikator kematian sel dan ukuran tumor yang berkurang secara signifikan.[7,16]

Penutup

Kesimpulan

Berdasarkan uraian yang telah dipaparkan sebelumnya, dapat disimpulkan bahwa teknologi CRISPR/Cas9 efektif untuk mengoptimalkan terapi kanker serviks akibat infeksi HPV. Implementasi CRISPR/Cas9 sebagai terapi utama kanker serviks diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien yang menderita kanker serviks, terlepas dari stadium kanker serviks yang diderita. Beberapa pertimbangan yang perlu diperhatikan dalam uji klinis CRISPR/Cas9 adalah efek terapi terhadap sel non-target dan metode penghantaran CRISPR/Cas9 yang efisien agar terapi sukses.

DAFTAR PUSTAKA

[1] Fowler JR, Maani EV, Dunton CJ, et al. Cervical Cancer. [Updated 2023 Nov 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing (2024). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431093/

[2] Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. Lancet (2019) 393(10167), 169–182. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32470-X

[3] Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology (2020) 40(5), 602–608. https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030

[4] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan Indonesia 2021 (2022)

[5] Legianawati D, Puspitasari IM, Suwantika AA, Kusumadjati A. Profil Penatalaksanaan Kanker Serviks Stadium IIB–IIIB dengan Terapi Radiasi dan Kemoradiasi di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung Periode Tahun 2015–2017. Jurnal Farmasi Klinik Indonesia (2019) 8(3).

[6] Palagudi M, Para S, Golla N, Meduri KC, Duvvuri SP, Vityala Y, Sajja DC, Damineni U. Adverse Effects of Cancer Treatment in Patients With Cervical Cancer. Cureus (2024) 16(2), e54106. https://doi.org/10.7759/cureus.54106

[7] Jubair L, Fallaha S, McMillan NAJ. Systemic Delivery of CRISPR/Cas9 Targeting HPV Oncogenes Is Effective at Eliminating Established Tumors. Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy (2019) 27(12), 2091–2099. https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.08.012

[8] Sharma G, Sharma AR, Bhattacharya M, Lee SS, & Chakraborty, C. CRISPR-Cas9: A Preclinical and Clinical Perspective for the Treatment of Human Diseases. Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy (2021) 29(2), 571–586. https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.09.028

[9] Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology, (2020) 40(5), 602–608. https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030

[10] Darvishi M, Nouri M, Zahir M, Asli M, Hejripoor SZ, Karimi E. Overview of Human Papillomavirus Infection. Infectious disorders drug targets, (2024) 24(2), e031123223107. https://doi.org/10.2174/0118715265257105231025112708

[11] Karimian A, Azizian K, Parsian H, Rafieian S, Shafiei-Irannejad V, Kheyrollah M, et al. CRISPR/Cas9 technology as a potent molecular tool for gene therapy. J Cell Physiol (2019) 234(8):12267–77. doi: 10.1002/jcp.27972

[12] Zhang F, Wen Y, Guo X. CRISPR/Cas9 for genome editing: progress, implications and challenges. Hum Mol Genet (2014) 23(R1):R40–6. doi: 10.1093/hmg/ddu125

[13] Makarova KS, Wolf YI, Alkhnbashi OS, Costa F, Shah SA, Saunders SJ, et al. An updated evolutionary classification of CRISPR-cas systems. Nat Rev Microbiol (2015) 13(11):722–36. doi: 10.1038/nrmicro3569

[14] Yosef I, Goren MG, Qimron U. Proteins and DNA elements essential for the CRISPR adaptation process in escherichia coli. Nucleic Acids Res (2012) 40(12):5569–76. doi: 10.1093/nar/gks216

[15] Inturi R, & Jemth P. CRISPR/Cas9-based inactivation of human papillomavirus oncogenes E6 or E7 induces senescence in cervical cancer cells. Virology (2021) 562, 92–102. https://doi.org/10.1016/j.virol.2021.07.005

[16] Gao C, Wu P, Yu L, Liu L, Liu H, Tan X, Wang L, Huang X, Wang H. The application of CRISPR/Cas9 system in cervical carcinogenesis. Cancer gene therapy (2022) 29(5), 466–474. https://doi.org/10.1038/s41417-021-00366-w

[17] Pal A, Kundu R. Human papillomavirus E6 and E7: The cervical cancer hallmarks and targets for therapy. Front Microbiol (2019) 10:3116. doi: 10.3389/fmicb.2019.03116

[18] Zhen S, Lu JJ, Wang LJ, Sun XM, Zhang JQ, Li X, et al. In vitro and In vivo synergistic therapeutic effect of cisplatin with human Papillomavirus16 E6/E7 CRISPR/Cas9 on cervical cancer cell line. Transl Oncol (2016) 9(6):498–504. doi: 10.1016/j.tranon.2016.10.002

[19] Hsu DS, Kornepati AV, Glover W, Kennedy EM, Cullen BR. Targeting HPV16 DNA using CRISPR/Cas inhibits anal cancer growth in vivo. Future Virol (2018) 13(7):475–82. doi: 10.2217/fvl-2018-0010

[20] Wei Y, Zhao Z, Ma X. Description of CRISPR-Cas9 development and its prospects in human papillomavirus-driven cancer treatment. Front Immunol (2022) 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.1037124

HASANUDDIN SCIENTIFIC FAIR 2024

ESSAY

HASANUDDIN SCIENTIFIC FAIR 2024

PROTEIN MMR (MISMATCH REPAIR) DAN STATUS MSI (MICROSATELLITE INSTABILITY) SEBAGAI BIOMARKER PENENTUAN PEMBERIAN IMUNOTERAPI PADA PASIEN KANKER KOLOREKTAL

MUHAMMAD RIZA ILYASA

FINALIST

Hasanuddin Scientific Fair 2024

Hasanuddin Scientific Fair 2024

PROTEIN MMR (*MISMATCH REPAIR*) DAN STATUS MSI (*MICROSATELLITE INSTABILITY*) SEBAGAI BIOMARKER PENENTUAN PEMBERIAN IMUNOTERAPI PADA PASIEN KANKER KOLOREKTAL

PERKEMBANGAN DAN PEMANFAATAN ILMU GENETIKA, BIOMOLEKULER, ATAU IMUNOLOGI DALAM TINDAKAN PREVENSI, DIAGNOSIS, TERAPI, ATAU REHABILITASI PENYAKIT-PENYAKIT ONKOLOGI.

Muhammad Riza Ilyasa

Pendahuluan

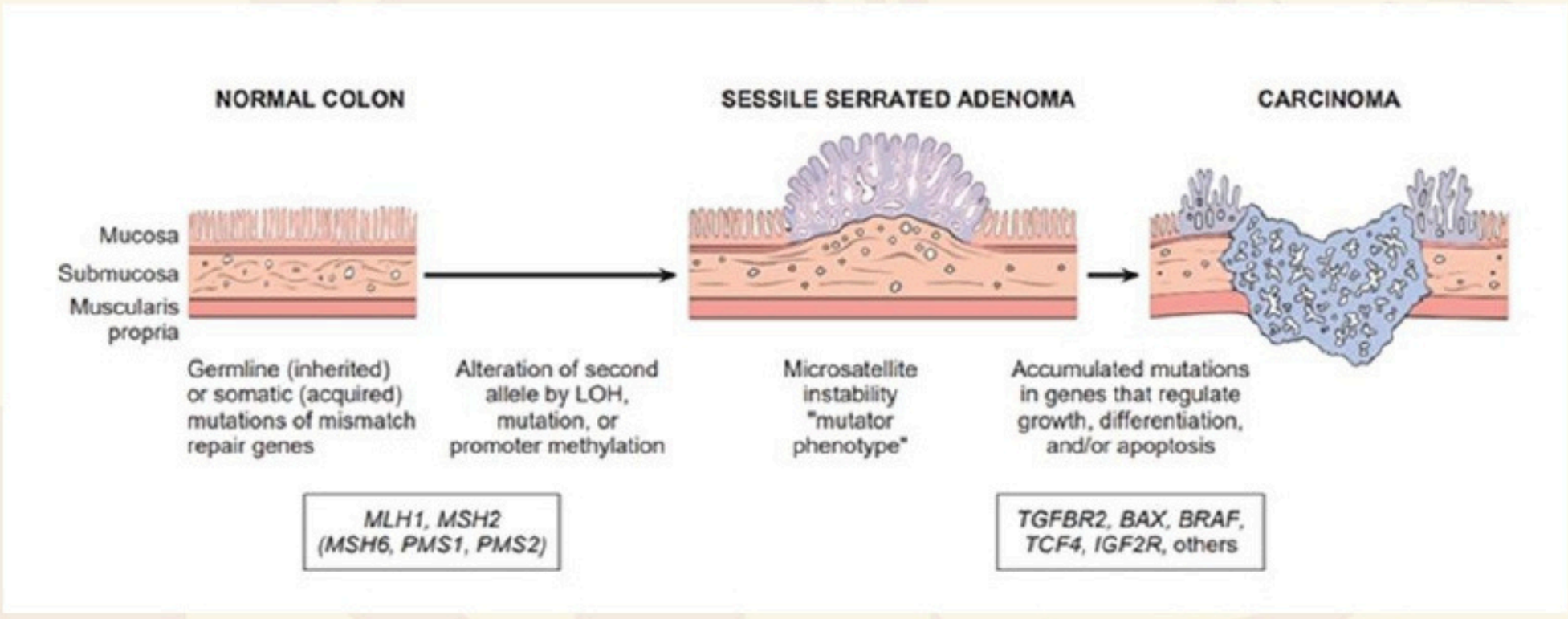
Kanker kolorektal merupakan kanker yang berasal dari sel epitel pada usus besar. Kanker kolorektal umumnya berasal dari mukosa normal yang berubah menjadi adenoma dan selanjutnya secara progresif menjadi karsinoma. Data GLOBOCAN 2020 dari WHO menunjukkan bahwa kanker kolorektal mengalami peningkatan kasus secara drastis dan merupakan jenis kanker dengan angka kejadian tertinggi ketiga di dunia. Angka kejadian kanker kolorektal di Indonesia sebanyak 8,7% dengan 35.676 kasus baru, kedua terbanyak pada laki-laki 11,6% setelah kanker paru-paru dan keempat terbanyak pada perempuan sebanyak 6,3%[1].

Meskipun terapi standar konvensional seperti pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi telah berkontribusi signifikan dalam penanganan penyakit ini, tetapi pengobatan kanker kolorektal stadium lanjut dan metastasis tetap menjadi tantangan besar. Imunoterapi telah muncul sebagai alternatif yang menjanjikan, dan identifikasi biomarker yang tepat dapat membantu penentuan pemberian keputusan terapi dan meningkatkan hasil klinis[2].

Isi

Karsinogenesis kanker kolorektal merupakan proses multi-step, melibatkan berbagai abnormalitas genetik. Sebagian besar adenokarsinoma kolorektal berkembang melalui jalur konvensional melalui urutan patogenesis adenoma karsinoma klasik dan sisanya berkembang melalui jalur ketidakstabilan genetik[3].

Ada dua bentuk umum ketidakstabilan genom yang penting untuk perkembangan neoplasia kolorektal, yaitu ketidakstabilan kromosom (*Chromosomal Instability* /CIN) dan ketidakstabilan mikrosatelit (*Microsatellite Instability* /MSI). Jalur lain yang dilaporkan juga dalam perkembangan karsinoma kolorektal adalah akumulasi *gen silencing* epigenetik (*CpG Island Methylator Phenotype* / CIMP) [3]. Gambar 1 menunjukkan perubahan morfologi jalur MSI.

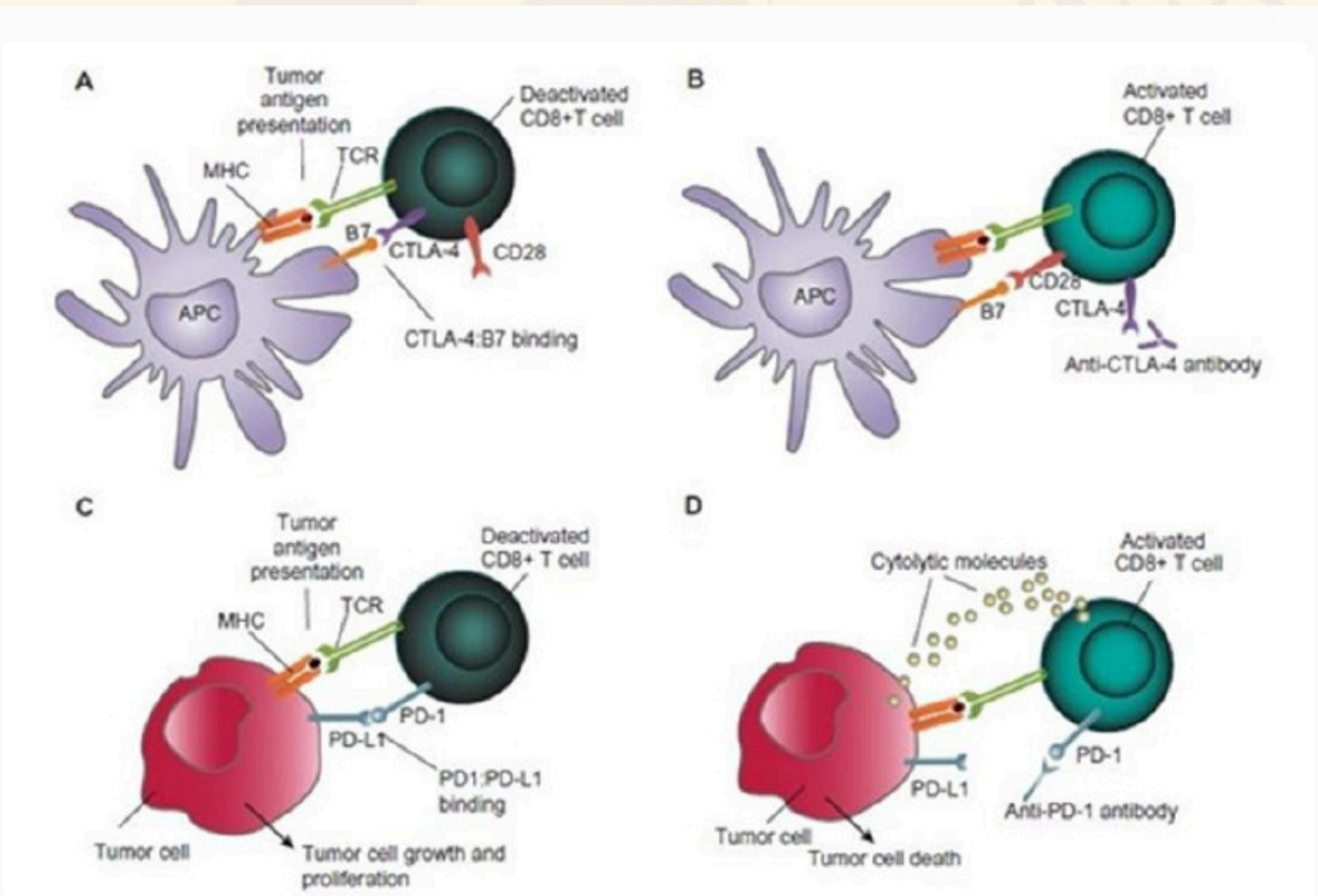


Gambar 1. Perubahan morfologi dan molekuler karsinogenesis kolon pada jalur *mismatch repair* dan *microsatellite instability*[4].

Imunoterapi adalah pendekatan terapeutik aktif yang dirancang untuk memicu sistem imun dalam merespon antigen spesifik tumor dan menyerang sel tumor[2]. Neoantigen yang dihasilkan oleh kanker sebagai akibat dari adanya sejumlah perubahan genetik maupun epigenetik, menjadi potensial untuk dikenali oleh sistem imun, sehingga dapat memicu respon imun sel T. Koordinasi oleh sel T sitotoksik yang akan berikatan dengan sel-sel kanker dan melakukan pembunuhan, diperlukan agar proteksi sistem imun menjadi efektif[5]. Dalam kondisi fisiologis yang normal, terdapat status keseimbangan antara molekul checkpoint imun yang

membuat respon imun dari sel T tetap dalam intensitas dan cakupan yang tepat agar meminimalkan kerusakan pada jaringan normal di sekitarnya, dan mencegah reaksi autoimun. Namun, beberapa jalur dimanfaatkan oleh sel kanker untuk melakukan upregulasi sinyal negatif melalui molekul permukaan sel, yang akan menghambat aktivasi atau menginduksi apoptosis dari sel T, dan pada akhirnya dapat memicu progresitas dan metastasis dari kanker[5].

Perkembangan imunoterapi yang paling menonjol dalam dekade terakhir adalah munculnya penghambatan pada pos pemeriksaan (*checkpoint inhibitor*), dengan menggunakan antibodi monoklonal yang memodifikasi jalur sinyal MHC-TCR, menargetkan molekul co-inhibitor seperti PD-1, PD-L1/2. Selain itu, pemberian antibodi anti-CTLA-4 dan anti-PD-1 disebutkan juga dapat menekan secara efektif jalur penghambat aktivasi sel T reaktif pada tumor, seperti pada gambar 2[2,5,6].



Gambar 2. Konsep dasar imunoterapi pada kanker. APC menyajikan antigen tumor dan molekul B7 pada sel T CD8+. CTLA-4 dan CD28 pada sel T akan berkompetisi untuk berikatan dengan B7, dimana CTLA 4 memiliki afinitas yang lebih besar untuk berikatan dengan B7 sehingga menyebabkan Penonaktifan sel-T (**A**). Antibodi anti-CTLA-4 mencegah ikatan CTLA-4/B7 dan menyebabkan ikatan antara CD28/B7 sehingga menghasilkan Aktivasi sel-T (**B**). Ikatan antara PD-1 pada sel T dengan PD-L1 menghasilkan Penonaktifan sel-T (**C**). Antibodi anti-PD-1 (ataupun anti-

PD-L1) mencegah 36 ikatan PD-1/PD-L1 dan menyebabkan pelepasan molekul sitotoksik untuk membunuh sel tumor (**D**).

Dua biomarker utama dalam konteks imunoterapi untuk kanker kolorektal adalah ekspresi protein perbaikan kesalahan DNA (MMR/ *Mismatch repair*) dan ketidakstabilan mikrosatelit (MSI/ *Microsatellite Instability*). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa keduanya memiliki peran krusial dalam menentukan efektivitas imunoterapi, khususnya inhibitor checkpoint seperti anti PDL-1/ anti PD1[2,7].

Ekspresi Protein MMR sebagai Biomarker

MMR adalah protein yang bertanggung jawab dalam memperbaiki mutasi yang terjadi selama replikasi DNA. Protein-protein MMR, seperti MLH1, MSH2, MSH6, dan PMS2, bekerja sama untuk mendeteksi dan memperbaiki inkonsistensi dalam pengurutan DNA, terutama pada area mikrosatelit yang memiliki urutan pengulangan nukleotida yang muncul berulang. Ketika mekanisme MMR tidak berfungsi, kesalahan dalam urutan mikrosatelit tidak bisa diperbaiki, terjadi mutasi yang menyebabkan perubahan dalam panjang mikrosatelit dan menghasilkan ketidakstabilan mikrosatelit yang dikenal sebagai MSI. Defisiensi ekspresi satu atau lebih protein MMR dari keempat protein MMR yang ada (MLH1, MSH2, MSH6, dan PMS2) disebut sebagai dMMR (*deficient* MMR) [7].

Ekspresi protein MMR dapat dinilai melalui metode imunohistokimia. Imunohistokimia dapat menentukan ekspresi protein-protein seperti MLH1, MSH2, MSH6, dan PMS2 dalam jaringan tumor. Kekurangan atau kehilangan ekspresi protein-protein ini mengindikasikan defisiensi sistem MMR dan seringkali terjadi MSI-H (high) pada tumor tersebut[2,7].

Korelasi dengan pemberian Imunoterapi: Tumor yang menunjukkan defisiensi MMR lebih cenderung merespons dengan baik terhadap inhibitor checkpoint imun seperti pembrolizumab dan nivolumab. Mekanisme kerja inhibitor checkpoint imun, terutama PD-1 dan PD-L1, melibatkan pemblokiran interaksi antara molekul checkpoint dan ligannya, memungkinkan sistem kekebalan tubuh untuk mengenali dan menyerang sel kanker dengan mutasi yang banyak. Penelitian

telah menunjukkan bahwa tumor MSI-H atau dMMR memiliki tingkat respons yang lebih tinggi terhadap terapi ini dibandingkan tumor MSS (*Microsatellite Stable*)[7-9].

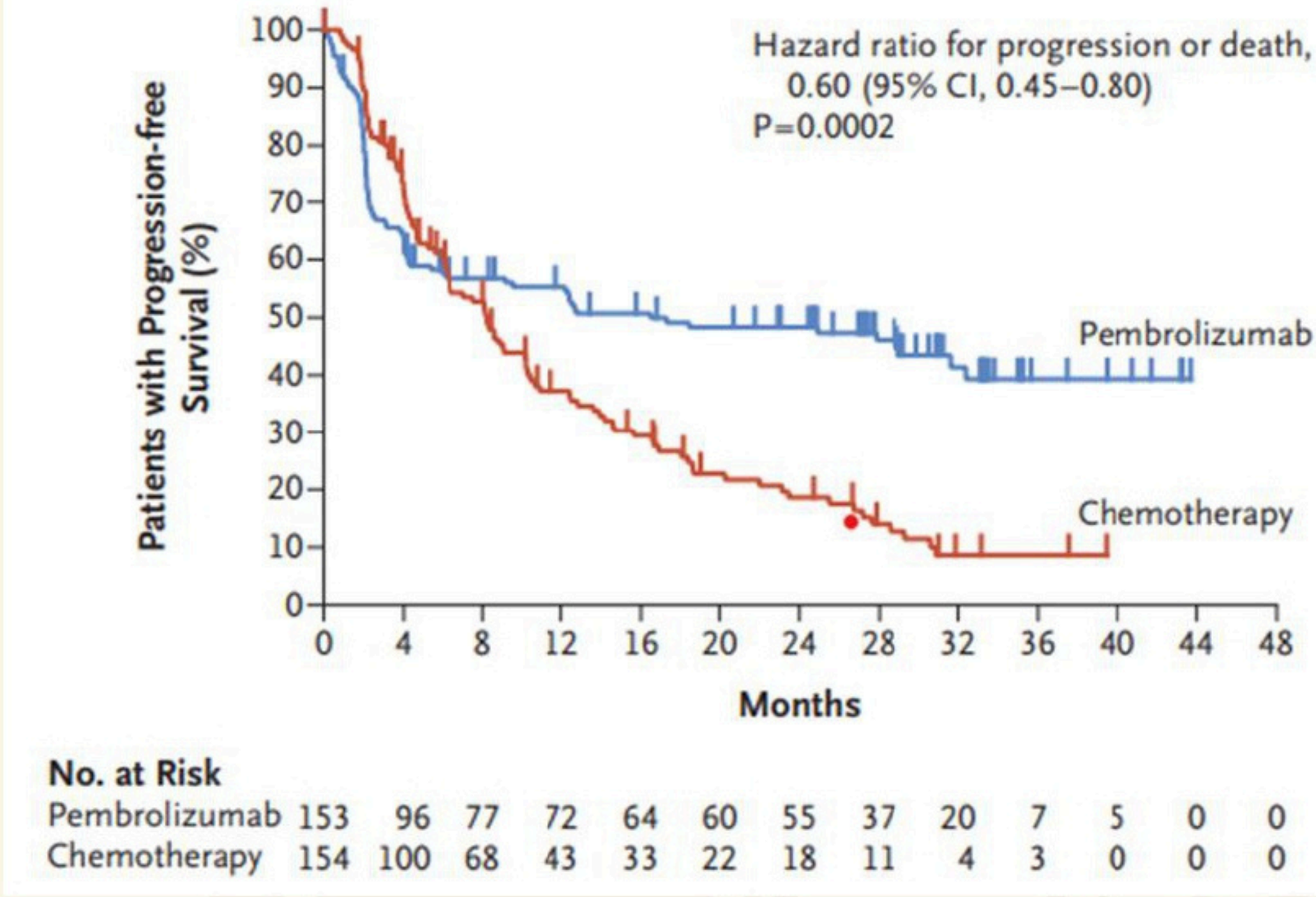
Ketidakstabilan Mikrosatelit (MSI) sebagai Biomarker

MSI mengacu pada perubahan panjang urutan mikrosatelit DNA akibat disfungsi sistem perbaikan DNA/ MMR. Tumor dengan MSI-High (MSI-H) sering memiliki jumlah mutasi yang lebih banyak dibandingkan tumor dengan MSI stabil (MSS). Karena banyaknya mutasi, tumor MSI-H cenderung mengekspresikan lebih banyak antigen baru atau neoantigen yang dapat dikenali oleh sistem kekebalan tubuh[10].

MSI diukur menggunakan metode PCR atau panel genetik yang dirancang untuk mendeteksi perubahan dalam urutan mikrosatelit seperti sequencing. Tumor yang menunjukkan MSI tinggi (≥2 mutasi) biasanya memiliki beban mutasi yang lebih tinggi dan dapat menghasilkan neoantigen yang dapat dikenali oleh sistem kekebalan tubuh[8,10].

Korelasi dengan pemberian Imunoterapi: kanker kolorektal dengan MSI-H telah terbukti merespons dengan baik terhadap terapi imunoterapi berbasis checkpoint. Penelitian klinis menunjukkan bahwa pasien dengan MSI-H memiliki tingkat respon yang tinggi terhadap pembrolizumab dan nivolumab, dengan banyak pasien mengalami perbaikan klinis yang signifikan dan remisi jangka panjang[8,9]. Ini karena tumor MSI-H sering kali memiliki profil imunologis yang lebih "terlihat" bagi sistem kekebalan tubuh, yang dapat lebih responsif terhadap pemblokiran checkpoint. Penilaian status MSI sering kali dilakukan menggunakan teknik PCR atau dengan menggunakan panel genetik untuk menganalisis mutasi pada banyak mikrosatelit. Hasil tes MSI yang menunjukkan ketidakstabilan tinggi, disebut sebagai MSI-H adalah indikator kuat bahwa pasien mungkin mendapat manfaat dari imunoterapi berbasis checkpoint, bisa dilihat pada gambar 3[8,11,12].

Hasanuddin Scientific Fair 2024



Gambar 3. Angka Kelangsungan Hidup pada Pasien dengan MSI-H – dMMR Kanker Kolorektal Metastatik. Grafik perkiraan Kaplan – Meier tentang Angka kelangsungan hidup pada pasien dengan kanker kolorektal dengan ketidakstabilan mikrosatelit (MSI-H) dan atau (dMMR). Nilai P yang ditampilkan memenuhi kriteria statistik bermakna (P=0,0117) untuk keunggulan pembrolizumab (imunoterapi) dibandingkan kemoterapi[8].

Sebelum memulai pemberian imunoterapi, sangat penting untuk mengevaluasi ekspresi protein MMR dengan IHC dan status MSI dengan PCR. Jika tes IHC menunjukkan defisiensi dengan salah satu protein MMR atau masuk kategori MSI-H, berarti pasien tersebut merupakan kandidat yang baik/ layak untuk mendapatkan terapi inhibitor checkpoint imun. Penilaian ini tidak hanya membantu dalam memilih terapi yang tepat tetapi juga dalam mengidentifikasi pasien yang mungkin tidak mendapat manfaat dari terapi konvensional[13,14].

Meskipun MSI-H dan defisiensi MMR merupakan biomarker yang kuat untuk memprediksi respons terhadap imunoterapi, beberapa penelitian juga menyelidiki kombinasi imunoterapi dengan terapi lain, seperti kemoterapi atau terapi target, untuk meningkatkan efektivitas. Kemoterapi dapat menginduksi perubahan dalam mikro lingkungan tumor yang dapat meningkatkan respons imun,

sedangkan terapi target dapat membantu mengatasi mekanisme resistensi yang mungkin ada[15].

Penutup

Ekspresi protein MMR dan Status MSI merupakan biomarker penting yang perlu diperiksa sebelum pemberian imunoterapi pada pasien kanker kolorektal. Biomarker ini sebagai prediktor terapi yang lebih tepat, mengarahkan ke "*personalized medicine*" dan dapat meningkatkan hasil pengobatan secara signifikan.

Pemberian imunoterapi tanpa skrining biomarker sebelumnya, menjadikan pengobatan imunoterapi tidak selektif dan tidak efektif dan hanya membuang dana pengobatan yang tidak perlu.

Dengan kemajuan teknologi diagnostik dan pemahaman yang lebih baik mengenai mekanisme imunoterapi, penerapan deteksi biomarker ini akan semakin meningkatkan manfaat klinis untuk pasien kanker kolorektal.

Daftar Pustaka

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal.* 2021 for https://doi.org/10.3322/caac.21660

2. Gol Golshani and Yue Zhang. *Advances in immunotherapy for colorectal cancer: a review. Ther Adv Gastroenterol.* 2020; Vol. 13: 1–11 DOI: 10.1177/ 175628482091752 7

3. Nagtegaal, I. D., Odze, R. D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., Washington, K. M., Carneiro, F., & Cree, I. A. . *The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology*. 2020; 76(2), 182–188.

4. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Deyrup AT, Das A, Robbins SL. *Robbins & Kumar Basic Pathology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2023.

5. Gubin MM, Vesely MD. *Cancer immunoediting in the era of immuno-oncology. Clinical Cancer Research*. 2022;May 20;28(18):3917–28.

6.Davies M. *New modalities of cancer treatment for NSCLC: focus on immunotherapy. Cancer Management and Research*. 2014;Feb 3;6:63–75.

7. Le, D. T., et al. *Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science*. 2017;357(6331), 409-413.

8.Andre, K., et al. *Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer T. The new england journal of medicine*. 2020;383, 2207-2218

9. Pishvaian, M. J., et al. *Efficacy of nivolumab in patients with microsatellite instability-high (MSI-H) colorectal cancer: a case series. Oncology*, 2018;20(7), 716-725.

10. Gatalica, Z., et al. *Microsatellite instability and PD-L1 expression in colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(15_suppl), 3907-3907.

11. Shen, L., et al. *Deficient Mismatch Repair: Current Status and Future Perspectives in Colorectal Cancer World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(18), 3214-3226.

12. Yarchoan, M., et al. *PD-L1 expression and microsatellite instability as predictive biomarkers in cancer. Journal of Immunotherapy*. 2017;40(3), 123-129.

13. Lenz, H. J., et al. *Immunotherapy for colorectal cancer: current status and future directions.Clinical Cancer Research*. 2015;21(18), 4251-4260.

14. Cohn, A. L., et al. *Role of microsatellite instability and PD-L1 in predicting treatment outcomes in colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology*.2018; 36(15_suppl), 6005-6005.

15. Das, S., & Lee, S. Y. *Combination therapies to enhance the efficacy of immunotherapy in colorectal cancer. Current Opinion in Oncology*. 2020; 32(4), 550-558

SCRIPTA RESEARCH FESTIVAL 2025

ESSAY

SCRIPTA RESEARCH FESTIVAL 2025

“INOVASI TEKNOLOGI NON-INVASIF PHOTOPLETHYSMOGRAPHY (PPG) SEBAGAI ALTERNATIF PEMANTAUAN KADAR GULA DARAH PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2”

ANDI ISLAH DAMITRI
YONA DEVITASARI

SCRIPTA RESEARCH FESTIVAL 2025

SCIENTIFIC ESSAY

"Inovasi Teknologi Non-Invasif Photoplethysmography (PPG) sebagai Alternatif Pemantauan Kadar Gula Darah pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2"

Ditulis oleh:

Nama :

1. Andi Islah Damitri Alam
2. Yona Devitasari

NIM :

1. C011231262
2. C011231004

2025

Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah dalam tubuh akibat resistensi insulin atau produksi insulin yang tidak adekuat. Kondisi ini memengaruhi cara tubuh menggunakan gula (glukosa) sebagai sumber energi. Diabetes melitus tipe 2 merupakan bentuk diabetes yang paling umum dan biasanya terjadi pada orang dewasa, meskipun dapat juga terjadi pada anak-anak dan remaja. (KEMENKES,2024). Pemantauan kadar gula darah bagi penderita Diabetes Melitus sangat dibutuhkan untuk mengelola dan mencegah terjadinya komplikasi seperti memar, pembengkakan, kemerahan, serta risiko infeksi pada area tusukan. Saat ini metode pemantauan kadar gula darah yang umum digunakan yaitu secara invasif dengan bantuan alat glukometer dan penusukan lanset pada ujung jari (pengambilan darah kapiler maupun darah vena), metode tersebut mengakibatkan rasa nyeri, traumatik, dan kurang nyaman bagi penderita, sehingga menimbulkan fenomena kurangnya kepatuhan penderita DM dalam memantau gula darahnya, juga penggunaan lanset sekali pakai akan menambah limbah medis.

Limbah medis rumah sakit sangat berbahaya bagi manusia dan lingkungan dan berkontribusi besar pada pengeluaran rumah sakit. Sementara itu belum semua fasilitas pelayanan kesehatan mempunyai fasilitas pengolahan limbah medis yang memadai dan masih mengandalkan pihak ke tiga untuk memusnahkan limbah medis. Banyak sumber masalah dalam pengelolaan limbah medis rumah sakit, mulai dari kurangnya personil terlatih sampai pada besarnya resistensi untuk perubahan. Padahal volume limbah medis rumah sakit sebenarnya hanya 10-50% limbah yang dihasilkan rumah sakit.

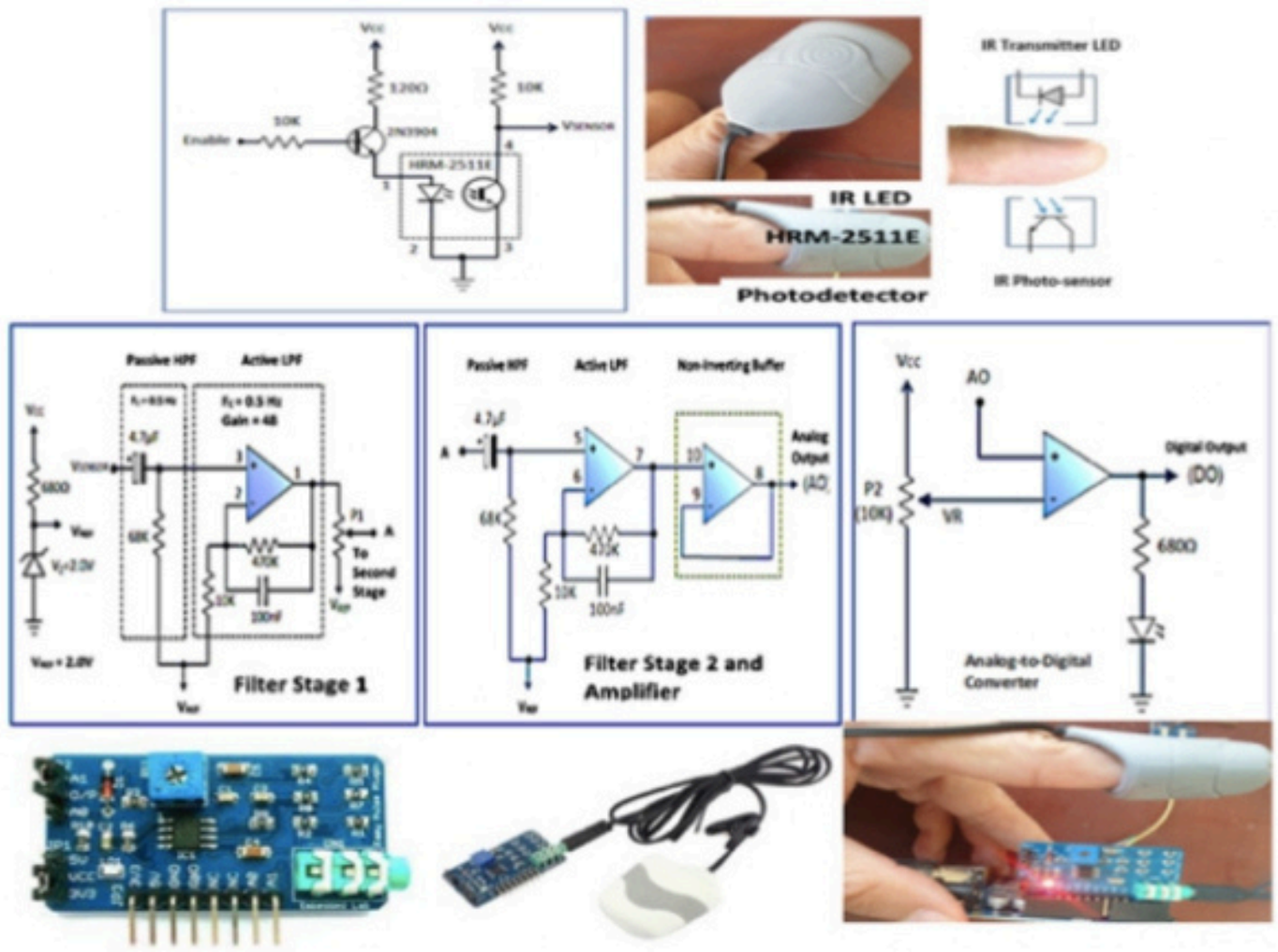
Suatu alternatif, pengukuran kadar gula darah secara non-invasif mulai dikembangkan dengan berbagai keunggulan. Metode ini menawarkan peningkatan kenyamanan penderita karena tidak memerlukan tusukan jarum ataupun lanset dalam mengukur kadar gula darah sehingga penderita dapat melakukan pemantauan lebih sering tanpa rasa sakit dan mendukung manajemen diabetes yang lebih efektif. Metode ini juga menggunakan alat yang mudah digunakan, praktis, dan memungkinkan pemantauan di rumah tanpa memerlukan keterampilan khusus.

Dalam jangka panjang, metode ini dapat menjadi solusi yang lebih terjangkau karena mengurangi kebutuhan akan peralatan medis sekali pakai seperti lanset sekaligus mengurangi limbah medis. Teknologi non-invasif, seperti yang berbasis nanoteknologi menunjukkan tingkat akurasi tinggi hingga > 95%, beberapa teknologi non-invasif yang sedang dikembangkan saat ini untuk mengukur kadar gula darah meliputi :

FITUR	NEAR INFRARED SPECTOSCOPY (NIRS)	PHOTOPLETHYSMOGRAPHY (PPG)
Prinsip	Mengukur gula darah langsung dari sampel dengan menggunakan infrared dengan panjang gelombang yang disesuaikan terhadap jenis saoklmpel yang digunakan	Mengukur gula darah tidak langsung dari sampel, tapi terlebih dahulu dari pengukuran perubahan volume darah yang datanya akan diinterpretasikan menggunakan machine learning (ML)
Kelebihan	Dapat memberikan informasi tentang komponen jaringan lainnya seperti kadar oksigen, hemoglobin, dan lemak	Panjang gelombang yang digunakan sama karena target pengukuran itu hanya volume darah, alatnya mudah digunakan, murah, bisa digunakan untuk jangka Panjang.
Kekurangan	Orang yang belum biasa menggunakannya akan bingung karena harus menyesuaikan panjang gelombang sesuai dengan sampel yang digunakan.	tidak bisa digunakan untuk orang dengan gangguan sirkulasi atau orang yang memiliki kulit jari yang terlalu tebal mungkin akan sulit ditembusi cahaya

	Kandungan glukosa lebih banyak di darah dibandingkan cairan interstitial, sehingga apabila melakukan pengukuran menggunakan cairan interstitial, hasilnya kurang efektif.	
Faktor Lingkungan	Dipengaruhi oleh cahaya dan suhu lingkungan	Tidak dipengaruhi oleh cahaya dan suhu lingkungan
Faktor Sirkulasi	Tidak dipengaruhi oleh sistem sirkulasi	Dipengaruhi oleh sistem sirkulasi
Aplikasi	Perangkat ditempelkan ke permukaan kulit atau terlebih dahulu mengambil sampel secara konvensional lalu diberikan cahaya dan dilakukan pengukuran dengan alat NIRS	Perangkat PPG ditempelkan ke permukaan jari untuk mengambil data perubahan volume darah. kemudian, data yang dikumpulkan akan diinterpretasikan oleh AI

Selama ini photoplethysmography (PPG) digunakan untuk mengukur saturasi oksigen, denyut jantung, dan variasi denyut jantung, yang dimana sekarang telah dikembangkan untuk memantau kadar gula darah dengan prinsip mengukur perubahan volume darah pada fase sistolik dan fase diastolik pada siklus jantung.

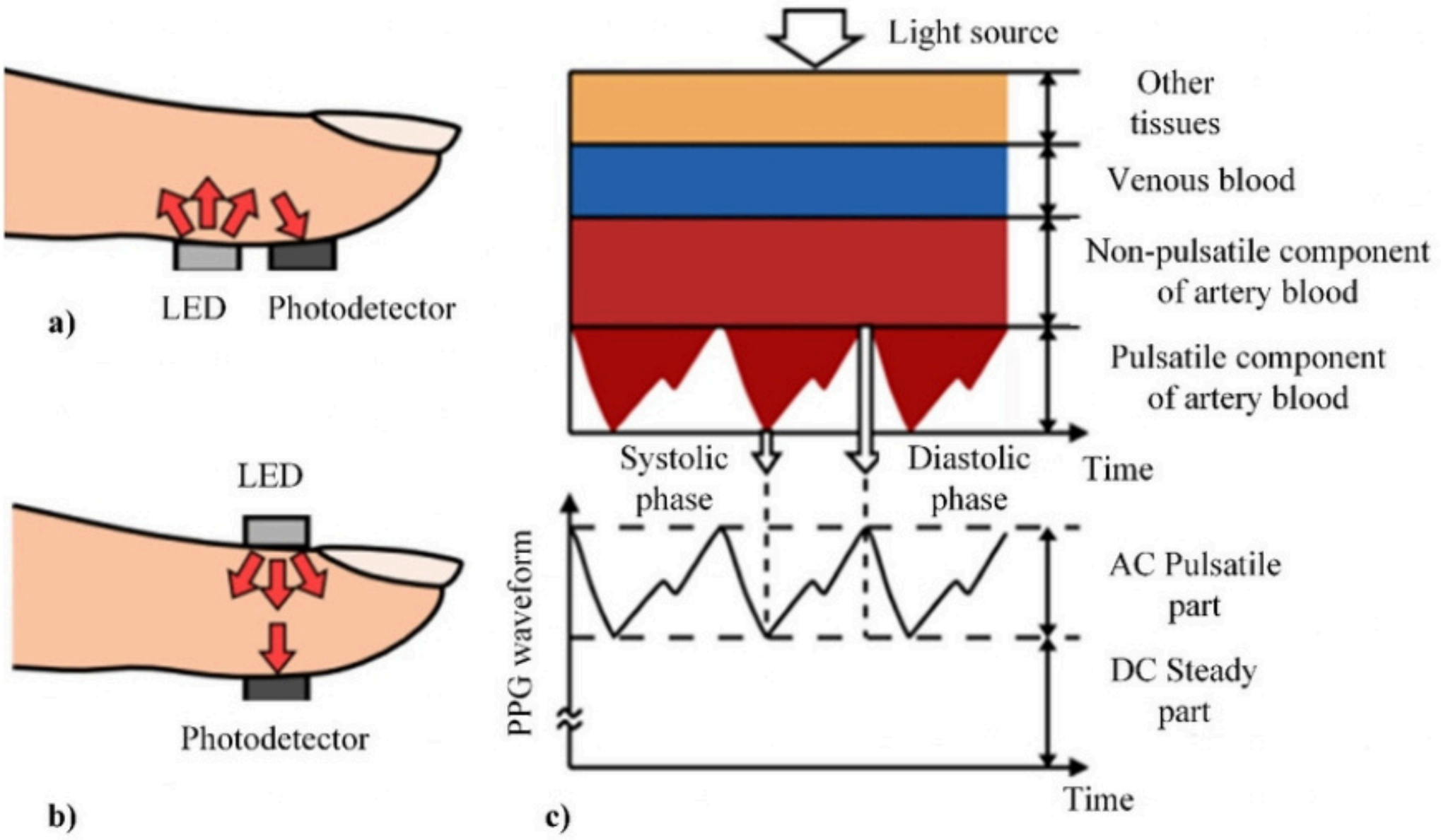


Gambar 1. Desain rancangan Photoplethysmography (PPG) terdiri dari : Sensor jari, Filter, dan *Amplifier circuit*

Pengambilan sampel dilakukan dengan meletakkan perangkat *Photoplethysmography* (PPG), yakni sumber cahaya infrared LED dan *photodiode* di sisi yang berlawanan di bagian distal tubuh, seperti ujung jari tangan, daun telinga, dan septum hidung agar cahaya yang ditransmisikan melewati jaringan tubuh dapat segera terdeteksi. Cahaya yang IRLED yang ditransmisikan akan diserap oleh jaringan, organ, dan eritrosit, selanjutnya cahaya yang tidak terserap akan diterima oleh *photodiode* yang selanjutkan diteruskan dalam bentuk tegangan listrik ke mikrokontroler, seperti arduino. Semakin tinggi volume darah, semakin kecil intensitas cahaya yang diterima *photodiode* maka tegangan yang akan dihantarkan semakin rendah. Demikian pula sebaliknya. Akan tetapi, sebelum sinyal masuk ke mikrokontroler, sinyal listrik dari *photodiode* akan melewati *Band-Pass Filter* (BPF) untuk menyaring sinyal dengan frekuensi rendah untuk dapat masuk ke mikrokontroler sehingga frekuensi yang dipengaruhi oleh noise, yaitu gangguan seperti gerakan pengguna, interaksi dengan perangkat lain, fluktuasi cahaya, dan gangguan listrik, dapat diminimalisasikan. setelah sinyal listrik telah masuk ke mikrokontroler, sinyal listrik tersebut akan difilter terlebih dahulu melalui beberapa rangkaian. Rangkaian pertama adalah *high pass filter* (HPF) untuk menghilangkan sinyal DC, yakni sinyal yang diperoleh dari transmisi cahaya pada

jaringan tubuh yang tidak berdenyut secara umum. Selanjutnya adalah rangkaian Op-Amp untuk meningkatkan amplitudo pada gelombang sinyal. Rangkaian terakhir dari proses penyaringan ini adalah *Low Pass Filter* (LPF) untuk lebih lanjut menghilangkan noise dari sinyal. Setelah rangkaian penyaringan selesai, sinyal tersebut yang awalnya masih dalam bentuk analog akan diubah ke dalam bentuk digital.

Setelah sinyal sudah dalam bentuk digital, sinyal dari mikrokontroler dapat ditampilkan melalui perangkat digital seperti android yang dihubungkan menggunakan bluetooth atau USB. Data yang telah terkumpul dari sinyal PPG akan diproses menggunakan *Machine Learning Algorithm* (MLA) berbasis AI. Data yang digunakan dari sinyal *Photoplethysmography* (PPG) untuk menginterpretasikan pengukuran glukosa darah pasien, seperti *Peak-to-peak interval* (PPI) yang merujuk pada interval waktu antar gelombang pada sinyal *Photoplethysmography* (PPG) dan frekuensi gelombang yang menunjukkan aktivitas saraf simpatis dan parasimpatis. Selanjutnya, data-data yang telah diproses akan diinterpretasikan pada layar perangkat digital dengan label "normal" atau "diabetes" dan bisa juga dalam bentuk angka.



Gambar 2. Prinsip dari *Photoplethysmography* (PPG)

Untuk mengukur tingkat akurasi dari pengukuran menggunakan *Photoplethysmography* (PPG), dilakukan penelitian dengan mengumpulkan beberapa sempel dengan dua metode. metode yang pertama adalah metode invasif menggunakan glukometer dan metode kedua menggunakan perangkat *Photoplethysmography* (PPG). beberapa probandus akan diambil sampelnya menggunakan kedua metode tersebut, lalu akan diberi minuman dengan glukosa dan akan diambil kembali sampelnya satu jam kemudian. Didapatkan hasil sebagai berikut:

Probandus Ke	Kadar gula darah		Ketepatan (%)
	Alat rancangan	Gluco DR-AGM2100	
1	125.16	120	95.7
2	85.87	87	98.7
3	103.81	102	98.23
4	99.54	96	96.31
5	96.38	95	98.54
Rata-rata dari 30 data			98.07

Tabel 1. Hasil pengukuran kadar gula darah berdasarkan nilai ketetapan

Probandus Ke	Alat rancangan		rata-rata	Standar Deviasi	Nilai ketelitian
	Alat rancangan	Gluco DR AGM-2100			
1	89.87	87	90.57	0.30	99.67
	90.72				
	91.11				
2	99.12	108	99.32	0.10	99.90
	99.30				
	99.54				
3	101.76	117	101.71	7.24	92.88
	103,81				
	101.65				
Average					97.48

Tabel 2. Hasil pengukuran kadar gula darah berdasarkan nilai ketelitian

Akan tetapi, teknologi *Photoplethysmography* (PPG) ini masih terus berkembang sehingga masih terdapat tantangan yang perlu diatasi seperti saat sebelum sinyal masuk ke mikrokontroller, sinyal listrik dari *photodiode* akan melewati *Band Pass Filter* (BPF) untuk menyaring sinyal dengan frekuensi rendah agar dapat masuk ke dalam mikrokontroller sehingga frekuensinya dipengaruhi oleh noise.

Noise Merupakan gangguan atau sinyal yang tidak diinginkan yang dapat mengacaukan sinyal asli yang diukur. Dalam konteks *Photoplethysmography* (PPG), noise sering kali berasal dari berbagai sumber ekternal seperti gangguan listrik, dan interaksi dengan perangkat lainnya. Keberadaan noise dalam *Photoplethysmography* (PPG) dapat menyebabkan fluktuasi dalam amplitude dan menghasilkan gelombang acak yang tidak mencerminkan perubahan volume darah sebenarnya. Hal ini berpotensi membuat diagnosis medis menjadi tidak tepat. Sehingga pada penderita Diabetes Melitus juga bergantung pada sistem sirkulasi untuk penggunaan *Photoplethysmography* (PPG).

Metode terbaru untuk mengukur kadar gula darah secara non-invasif dapat mengatasi keterbatasan dan risiko dari penggunaan alat pengukur glukosa secara invasif yang dimana sering kali menyakitkan, menimbulkan risiko infeksi, dan menghasilkan limbah medis yang banyak dikarenakan dari penggunaan lanset sekali pakai. Dari beberapa teknologi non-invasif yang sedang dikembangkan saat ini untuk mengukur kadar gula darah *Photoplethysmography* (PPG) menawarkan solusi yang lebih nyaman dan aman. Teknologi ini memanfaatkan perubahan volume darah dalam pembuluh darah untuk mengukur berbagai parameter fisiologis, termasuk detak jantung dan kadar oksigen dalam darah. Dengan mengukur perubahan intensitas cahaya yang melewati jaringan, *Photoplethysmography* (PPG) dapat memberikan informasi tentang perubahan volume darah yang terkait dengan kadar gula darah. Prinsip dari *Photoplethysmography* (PPG) dengan menggunakan cahaya LED dengan memancarkan cahaya ke jaringan tubuh lalu cahaya yang melewati jaringan akan diserap Sebagian oleh darah, lalu cahaya yang tidak terserap akan dideteksi oleh *Photodiode* yang selanjutnya akan diinterpretasikan menggunakan *Machine*

Learning (ML). Serta ada pula tantangan dari inovasi ini dikarenakan *Photoplethysmography* (PPG) mendeteksi aliran darah pada ujung distal tubuh maka bergantung juga pada sistem sirkulasi tubuh untuk menetapkan diagnose yang tepat.

Metode sinyal optik *Photoplethysmography* (PPG) menawarkan potensi yang menjanjikan sebagai alat non-invasif untuk memantau kadar gula darah. Meskipun masih terdapat beberapa tantangan yang perlu diatasi terutama pada penderita gangguan sirkulasi memerlukan perhatian khusus pada penggunaannya. Penelitian yang terus berkembang di bidang ini menunjukkan bahwa *Photoplethysmography* (PPG) memiliki masa depan yang cerah dalam pengelolaan diabetes melitus. Dengan terus dilakukannya penelitian dan pengembangan, diharapkan *Photoplethysmography* (PPG) dapat menjadi alternatif yang efektif dan nyaman bagi pasien diabetes dalam memantau kadar gula darah mereka.

DAFTAR PUSTAKA

Sen Gupta, Shantanu, et al. "Towards Non-Invasive Blood Glucose Measurement Using Machine Learning: An All-Purpose PPG System Design." *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 68, July 2021, p. 102706, https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.102706.

Ang, Seng Bin, et al. "Utility of Photoplethysmography in Detecting Elevated Blood Glucose among Non-Diabetics." *Singapore Medical Journal*, 17 Sept. 2024, https://doi.org/10.4103/singaporemedj.smj-2023-156. Accessed 24 Dec. 2024.

Ngurah, Putu, et al. *Rancang Bangun Alat Point Care of Testing (Poct) Non-Invasive Berbasis Arduino Nano*.

Yurizal, Redho, et al. *PERANCANGAN DAN ANALISIS SINYAL PHOTOPLETHYSMOGRAPH UNTUK GULA DARAH DESIGN and ANALYSIS PHOTOPLETHYSMOGRAPH SIGNAL for BLOOD GLUCOSE MEASURMENT*. Vol. 4, no. 1, 2017, p. 864. Accessed 24 Dec. 2024.

Tang, Liu, et al. "Non-Invasive Blood Glucose Monitoring Technology: A Review." *Sensors*, vol. 20, no. 23, 4 Dec. 2020, p. 6925, https://doi.org/10.3390/s20236925. Accessed 24 Dec. 2024.

Nurmar'atin, Tria, et al. *VALIDASI ALAT UKUR KADAR GULA DARAH SECARA NON- INVASIVE MENGGUNAKAN SENSOR TCRT5000 UNTUK MENGURANGI LIMBAH MEDIS*.

Madona, Putri, and Chitra Annisa Pratiwi. "Akuisisi Data Sinyal Photoplethysmograph (PPG) Menggunakan Photodioda." *Jurnal Elektro Dan Mesin Terapan*, vol. 2, no. 2, 30 Nov. 2016, pp. 32–41, https://doi.org/10.35143/elementer.v2i2.187. Accessed 24 Dec. 2024.

Jurnal, and Holistik. *FAKTOR FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN INTENSITAS NYERI SAAT PEMERIKSAAN GLUKOSA DARAH PADA PASIEN DIABETES MELITUS DI PERSADIA BANDAR LAMPUNG*. Vol. 10, no. 1, 2016, pp. 1–4. Accessed 24 Dec. 2024.

Fajarna, Farah, et al. "Perbedaan Kadar Glukosa Darah Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Spektrofotometer Dengan Glukometer Di UPTD Puskesmas Sukajaya Kota Sabang." *Jurnal SAGO Gizi Dan Kesehatan*, vol. 4, no. 1, 19 Dec. 2022, p. 89, https://doi.org/10.30867/gikes.v4i1.1068. Accessed 24 Dec. 2024.

Fitriana, Laili, et al. "Efektivitas Monitoring Glukosa Darah Dengan Pengambilan Sampel Di Telapak Tangan Terhadap Penurunan Nyeri Akibat Tusukan Jarum Pada Pasien Diabetes Mellitus." *Journal of Telenursing (JOTING)*, vol. 5, no. 2, 2 Sept. 2023, pp. 2087–2099, https://doi.org/10.31539/joting.v5i2.6015. Accessed 24 Dec. 2024.

MEDICAL SCIENTIFIC COMPETITION 2025

SCIENTIFIC PAPER

MEDICAL SCIENTIFIC COMPETITION 2025

COMPARATIVE ANALYSIS OF BIOABSORBABLE POLYMER EFFICACY IN FIRST AND SECOND GENERATION DRUG-ELUTING STENTS FOR TREATMENT OF ATHEROSCLEROSIS: A SYSTEMATIC REVIEW

MUHAMMAD RAYHANUL FASEL
A. MUH. ILHAM ILYAS
REX JEREMY SANTOSO

FINALIST

MEDICAL SCIENTIFIC COMPETITION 2025
SCIENTIFIC PAPER

Muhammad Rayhanul Fasel
Rex Jeremy Santoso
A. Muh. Ilham Ilyas

Comparative Analysis of Bioabsorbable Polymer Efficacy in First and Second Generation Drug-Eluting Stents for Treatment of Atherosclerosis: A Systematic Review

MEDICAL SCIENTIFIC COMPETITION 2025
SCIENTIFIC PAPER

Comparative Analysis of Bioabsorbable Polymer Efficacy in First and Second Generation Drug-Eluting Stents for Treatment of Atherosclerosis: A Systematic Review

Researching Innovative Treatments for Cardiovascular and/or Pulmonary Disease

Muhammad Rayhanul Fasel, Rex Jeremy Santoso, A. Muh. Ilham Ilyas

Abstract

Introduction: Cardiovascular disease (CVD) remains a leading cause of morbidity and mortality globally, primarily driven by atherosclerosis. While mitigation with drug-eluting stents (DES) have significantly reduced restenosis rates, the use of durable polymers has been linked to late-stage complications such as chronic inflammation and stent thrombosis.
Objective: This study aims to analyze and compare the effectiveness of bioabsorbable polymer drug-eluting stents (BP-DES) in reducing adverse outcomes compared to non-bioabsorbable polymer DES in patients with coronary artery disease.
Method: A systematic review was conducted using databases including PubMed, Cochrane, and ScienceDirect. Studies selected were randomized controlled trials published from 2015 to 2025. The PICO framework was applied: Population – atherosclerosis patients; Intervention – bioabsorbable polymer DES; Comparison – non-bioabsorbable polymer DES; Outcome – incidence of adverse events, including target lesion failure (TLF), myocardial infarction (MI), revascularization, and stent thrombosis.
Result and discussion: Multiple trials demonstrated that BP-DES exhibited non-inferiority to permanent polymer DES in overall outcomes. Notably, BP-DES showed lower rates of target lesion revascularization (TLR) and several favorable safety profile, reducing the risk of late stent thrombosis and chronic inflammation. Long-term follow-ups (up to five years) confirmed sustained efficacy with improved vascular healing potential. Some variations in cardiac death and MI incidence were noted but did not reach statistical significance.
Conclusion: Bioabsorbable polymer DES are non inferior and provide alternatives to durable polymer DES, offering some advantages in long-term vascular healing and reduced adverse events. Their implementation may improve clinical outcomes and patient quality of life in CAD management.

Keywords: *Atherosclerosis, Bioabsorbable Polymer, Coronary Artery Disease, Drug-Eluting Stent*

INTRODUCTION

Cardiovascular disease (CVD) remains the primary cause of morbidity and mortality worldwide, accounting for an expected 19.8 million deaths in 2022.[1] This. astounding burden indicates an overall increase of 121 million CVD-related fatalities, with forecasts of an additional 35.6 million deaths by 2050, driven by a 90% increase in cardiovascular prevalence between 2025 and 2050.[2,3] Despite considerable breakthroughs in cardiovascular treatment over the past 50 years, inequities persist, with low- and middle-income nations accounting for 80% of CVD mortality, highlighting a critical health issue. Atherosclerosis, a chronic inflammatory disorder defined by the development of plaque within artery walls, is thought to be the leading cause of cardiovascular disease. Most notably, lower blood flow due to narrowing coronary arteries will result in ischemic heart disease, creating a few additional clinical symptoms and imposing a major cost on healthcare systems and patients' quality of life.[4]

Moreover in combating this issue the management of atherosclerosis and its complications has evolved significantly over the past few decades. Lifestyle modifications, pharmacological therapies, and revascularization procedures form the cornerstone of treatment.[5,6] Among all revascularization strategies are more widely adopted as end stage intervention to chronic stage of atherosclerosis therefore percutaneous coronary intervention emerged as a widely adopted approach to restore stenotic complication. nowadays through remarkable advancements from which were started with bare metal stents are now modified to a new innovative approach of drug eluting stents.[7] Drug-eluting stents (DES) have transformed the treatment of coronary artery disease by overcoming the limits of previous procedures such as balloon angioplasty and bare-metal stents. While BMS reduced vascular recoil, they had a high incidence of in-stent restenosis (ISR) due to neointimal hyperplasia. First-generation DES, introduced in 2002, combined metallic scaffolds with

antiproliferative drugs (e.g., sirolimus, paclitaxel) to significantly lower ISR rates. More enhancement was made again by second-generation DES, which decreased thrombotic hazards and became the current norm because of thinner struts, stronger polymers, and medications like everolimus.[8] More than 90% of percutaneous coronary procedures now involve DES, underscoring their vital significance in contemporary cardiology.[9,10]

These first and second generation of drug eluting stents (DES) have been the primary intervention in treating atherosclerosis diseases, however it still has some disadvantage due to the fact that they trigger a late inflammatory response, although When compared to bare metal stents, drug-eluting stents (DES) with persistent polymers lower the risk of clinical restenosis and the requirement for repeat revascularization. Nevertheless, persistent inflammation and poor healing have been linked to the permanent polymers, particularly those seen in first-generation DES.[11,12] These disadvantages seen in the usage of durable polymers lead to other chronic complications, such as: late and very late stent thrombosis, delayed restenosis, and repeat revascularization. These disadvantages and complications have been a major problem in drug-eluting stents (DES) treatment, therefore the need for new advancement of drug-eluting stents (DES) are essential to overcome these problem. The new advancement in DES polymers are the bioabsorbable polymers. The drugs, which is an antiproliferative medication can be administered through bioabsorbable polymer coverings, which break down over months to years until the polymer is gone, exposing the metal stent. It makes sense to limit the amount of time that the polymer is exposed to the endothelium wall because this will only expose the inflammatory tissue for as long as is required to administer the anti-proliferative medication. Therefore, This could lead to better late safety and efficacy when compared to durable polymer stents.[13]

Moreover, this New-generation DES may be safer and more effective than previous generations because of advancements in biodegradable

polymers and smaller iron stent platforms. Patients with acute coronary syndrome (ACS) had a higher risk of recurring stent-related adverse events. In contrast, patients with chronic coronary syndrome (CCS) manifest with delayed arterial repair and an increased inflammatory response. Ultrathin-strut bioabsorbable polymer sirolimus-eluting stents (BP-SES) are believed to improve endothelialization and reduce chronic inflammation, arterial damage, and thrombogenicity thus reducing the occurrence of late or very late stent thrombosis.[14,15]

This systematic review aims to evaluate the efficacy and effectiveness of the new bioabsorbable polymer in combination with first and second generation of drug-eluting stents (DES) compared to the non-absorbable polymer. By examining current evidence, it aims to provide insight into how these new advancements could revolutionize the management of atherosclerosis diseases.

METHOD

For this systematic review, we gathered and used information from papers and publications available in online databases such as PubMed, Cochrane, and ScienceDirect. In this systematic review, we limited the search results to studies that are published within 10 years (2015 - 2025) and used randomized controlled trials. The data were accessed in February 2025 - March 2025. The keywords used were: "Bioabsorbable polymer", "Drug-eluting stents", "Atherosclerosis", and "Coronary artery disease" (Appendix 1).

We also use a systematic framework of PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome). We used "Atherosclerosis patient" for the population, "Bioabsorbable polymer" for the intervention, "Non-bioabsorbable polymer" for the comparison, and "Lowering adverse event of drug-eluting stents treatment in atherosclerosis patients" for the outcome. The inclusion criteria used were studies with randomized controlled trials with atherosclerosis patients using bioabsorbable polymer drug-eluting stents treatment. The

exclusion criteria were preclinical studies, non-English studies, and research without necessary data for data analysis, and non-original papers (reviews, case reports, abstracts, or book chapters). The author then conducted a scanning process using the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses (PRISMA) guidelines in search for studies that meet the desired criteria (Appendix 2), we also included the risk of bias in this systematic review (Appendix 3).

RESULT AND DISCUSSION

Drug-eluting stents have been a tremendous revolutionary treatment in reducing restenosis and revascularization compared to bare metal stents. However, following the implantation of a first-generation drug eluting stents (DES) some concerns were made in regards to stent thrombosis (ST) and target-vessel revascularization (TVR) particularly in patients who have complicated lesions with a higher risk mortality.[16] A revolutionized bioabsorbable polymer coating for DES has become a major impact in overcoming this crisis. Furthermore, to address this issue a study from EVOLVE randomized controlled trial had followed five years of clinical outcome between bioabsorbable polymer and traditional polymer coating. This study focuses on the comparison of SYNERGY bioabsorbable polymer and PROMUS permanent polymer. The comparison conducted vary on variables upon cardiac death, myocardial infarction (MI), target vessel revascularization (TVR), and ST.

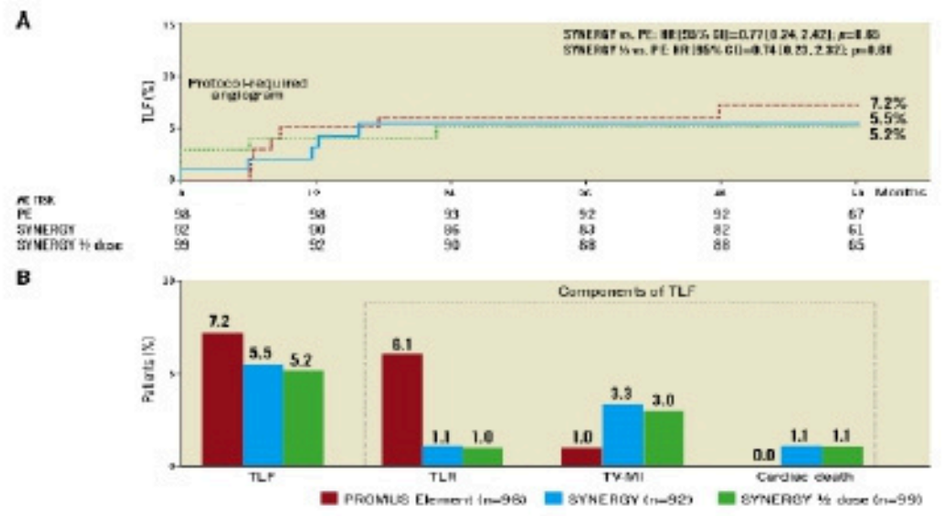


Figure 1. (A)Cumulative Kaplan-Meier curve of TLF percentage, (B)TLF and its components.

The EVOLVE randomised control study demonstrates the longest follow-up for patients using drug-eluting stents, which is five years. During the five-year observation, it is shown that there were no discernible variations in clinical event rates at five years between patients who had Promus Element (PE) and

SYNERGY while also including SYNERGY half-dose implants. In table (B) the components of target lesion failure (TLF) are isolated into different variables including Target Lesion Revascularization (TLR). With the use of PROMUS permanent polymer it was shown that TLR had a 6.1% (from 98 patients, 6.1% are in need of revascularization) while SYNERGY bioabsorbable polymer is only 1.1% out of 92 patients. However, SYNERGY also had some disadvantages regarding the target vessel myocardial infarction (3.3% vs 1.0%) and cardiac death (1.1% vs 0%) compared to PROMUS (Figure 1). This clinical outcome has proven that the bioabsorbable polymer is non-inferior to the permanent polymer.[17]

However , on another randomized controlled trial conducted in China evaluated the same safety and effectiveness of the thin-strut, everolimus-eluting, platinum-chromium bioabsorbable polymer-coated SYNERGY stent for the treatment of patients with coronary artery disease. A total of 412 patients were enrolled at 14 sites in China, with 207 assigned to the SYNERGY stent group and 205 to the Promus Element Plus (PE Plus) stent group. Angiographic follow-up at nine months was available for 90.7% of SYNERGY patients and 87.0% of PE Plus patients, whereas clinical follow-up at 12 months was obtained in 97.1% and 99.0% of the SYNERGY and PE Plus groups.

At the 12-month follow-up, the SYNERGY stent had a decreased incidence of target vessel revascularization (TVR) at 2.5% versus 4.4% in the PE Plus group. Similarly, target lesion revascularization (TLR) was detected in only 2.0% of SYNERGY patients, compared to 2.9% in the PE Plus group. These differences, although not statistically significant, indicate that the SYNERGY stent may have a therapeutic advantage in minimising the need for repeat treatments due to restenosis or vessel narrowing.

Following angiography, the SYNERGY group had a slightly smaller minimal lumen diameter (MLD) (2.46±0.50 mm) than the PE Plus group (2.50±0.55 mm), which may have contributed to the end results. While a smaller MLD may signal a greater degree of late lumen

loss, the lower rates of TLR and TVR in the SYNERGY group suggest that the bioabsorbable polymer covering may aid in long-term vascular healing. Traditional polymer drug-eluting stents have been linked to chronic inflammation, delayed endothelialization, and an increased risk of late adverse events, such as stent thrombosis.[18] In contrast, the SYNERGY stent's bioabsorbable polymer is intended to disintegrate over time, leaving just the bare-metal scaffold, perhaps lowering the likelihood of late-stage problems. By limiting prolonged polymer exposure, the SYNERGY stent promotes faster endothelial healing, reducing the likelihood of thrombus formation and minimizing the need for long-term dual antiplatelet therapy.[19,15]

To further comprehend the comparison between bioabsorbable polymer and other non-absorbable polymers, another study conducted by DESSOLVE and ISAR-TEST 4 has shown significant data regarding the comparison of thin strut cobalt chromium absorbable polymer sirolimus-eluting stent (APSES) to the durable polymer everolimus-eluting cobalt chromium stent (EES).

The aforementioned comparative variable of Target lesion failure (TLF) which consists of target-vessel myocardial infarction (TV-MI) and clinically indicated target lesion revascularization (TLR), served as the main clinical outcome metric for this comparison. The patient-oriented composite may also include all target vessel revascularization (TVR), MI, adverse cardiac events and mortality as the secondary clinical outcome.

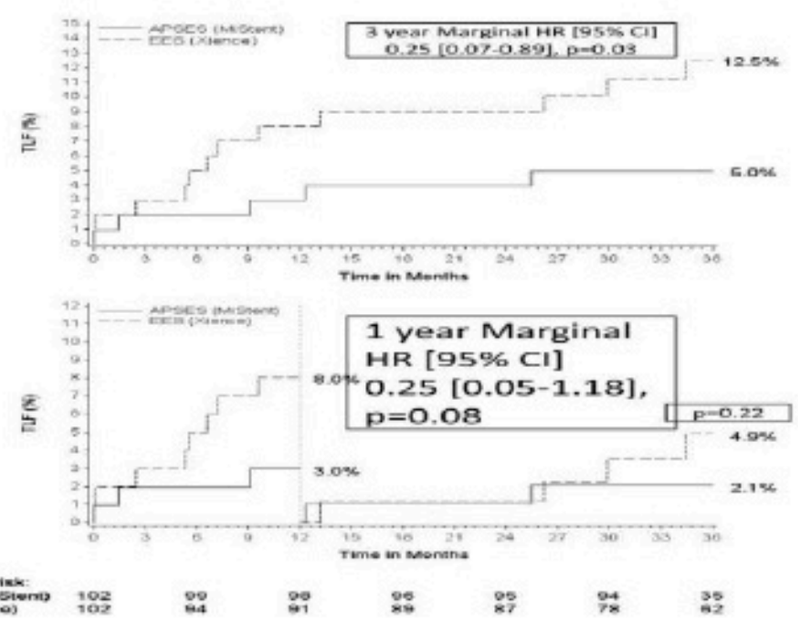


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of 3-year target lesion failure (Top) and 1-year.

This figure demonstrates the 1-year and 3-year follow-up of stent treatment regarding absorbable polymer (APSES) and durable polymer (EES). The graph shows a lower TLF% in the 1-year landmark that is not too significant ($p>0.05$); however, in the 3-year follow-up, APSES remains with lower TLF% in comparison to EES, with $p<0.05$

(Figure 2). Hence, it can be concluded that bioabsorbable polymers offer a more lasting effect than the durable polymer. It is anticipated that the predicted advantage of bioabsorbable polymer drug-eluting stents will initially show up at late follow-up. The accumulation of events after 12 months has been reported to happen at a rate of 2-3% annually in a large series of durable polymer drug-eluting stents, despite the fact that the durable polymer EES shows significant efficacy at 9-12 months. Both analyses revealed that variations in TLF between APSES and EES began within the first year and persisted for three years, with low accumulation beyond one year, and no difference in events between groups was seen from one to three years.[13]

Following the same randomized controlled trial conducted in the DESSOLVE III trial with a final 3-year clinical outcomes between Mistent (bioabsorbable polymer sirolimus-eluting stents) against Xience (everolimus-eluting permanent polymer-coated stent). Its outcome mainly focuses on a Patient-oriented composite endpoint, which is usually measured in cardiovascular diseases to further assess a patient's health and the effectiveness of one treatment or stent.

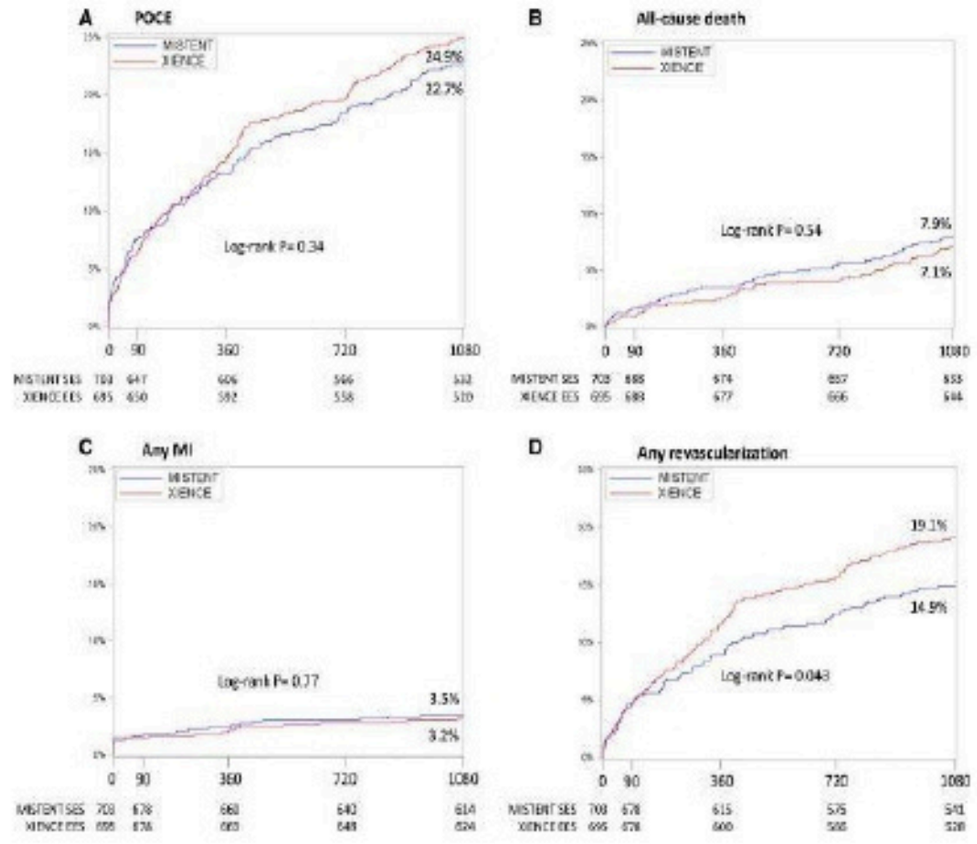


Figure 3. Kaplain meier curves regarding POCE and its components up to 3-years.

It was found that MiStent and Xience had comparable risks for the secondary end point of patient-oriented composite end point, which is the composite of all-cause death, any MI, or any revascularization (22.7% vs 24.9%; p= 0.34). However, the need for revascularization after a treatment is significantly lower in MiStent rather than Xience (14.9% vs 19.1% with a p value = 0.043). Another table also shows A significantly lower risk of nontarget vessel revascularization in MiStent against Xience (8.9% vs 12.5% , p= 0.033) (Figure 3).[20]

In another study conducted comparing the bioabsorbable polymer stent Firehawk with the permanent polymer stent XIENCE, both were classified as drug-eluting stents (DES) but differed in key structural and pharmacological aspects. Firehawk is a balloon-expandable L605 cobalt-chromium stent with an 86 µm strut thickness and recessed abluminal grooves containing a 10 µm D,L-polylactic acid biodegradable polymer, enabling controlled sirolimus release. In contrast to XIENCE permanent polymer, the study evaluated clinical outcomes using the Kaplan-Meier method with Target Lesion Failure (TLF) as a primary endpoint encompassing the same variables as before to cardiac death, target vessel myocardial infarction (TV-MI), and target lesion revascularization (TLR). Additionally, the Patient-Oriented Composite Endpoint (PoCE) was assessed to reflect the overall patient benefit following stent implantation. The results showed that TLF rates for Firehawk were comparable to XIENCE (68/778 [8.7%] vs. 68/791 [8.6%], p=0.92). However in regards to PoCE, Firehawk demonstrated a slightly better outcome compared to XIENCE (19.3%) vs. (17.8%), (p=0.46), though the difference was not statistically significant.

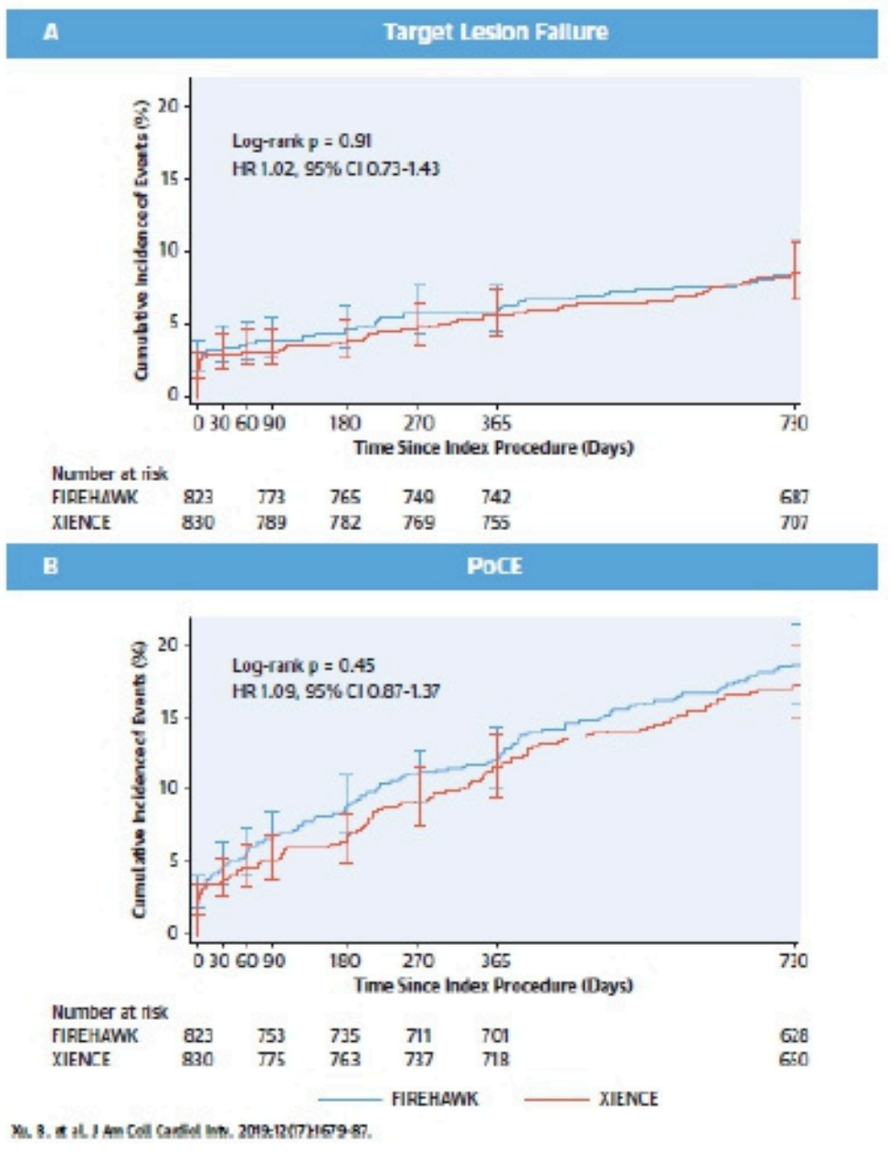


Figure 4. Target Lesion Failure and Patient-Oriented Composite Endpoint Up to 2 Years

A detailed analysis of each TLF component revealed that cardiac death was slightly higher in the Firehawk group (13/778 [1.7%] vs. 9/791 [1.1%], p=0.37), although the incidence remained low for both stents. For target vessel MI, Firehawk had a marginally lower rate compared to XIENCE (44/778 [5.7%] vs. 47/791 [5.9%], p=0.81), and similarly, the rate of TLR was lower

with Firehawk (20/778 [2.6%] vs. 29/791 [3.7%], p=0.21). Another key indicator evaluated was the incidence of stent thrombosis. Firehawk demonstrated a lower rate of stent thrombosis compared to XIENCE (13/778 [1.7%] vs. 17/791 [2.1%], p=0.49).

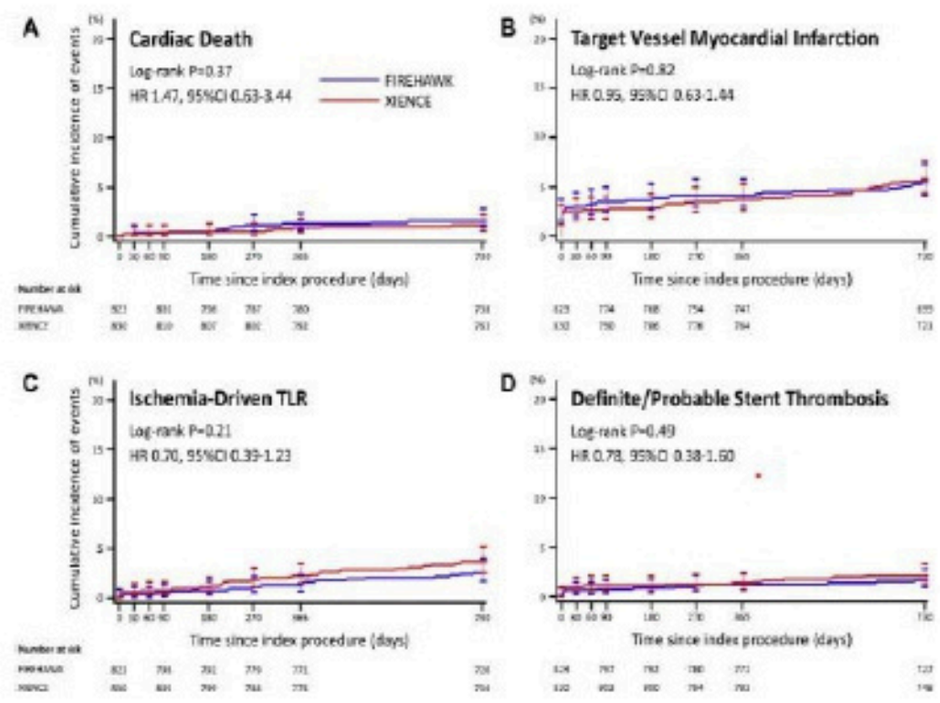


Figure 5. Clinical events up to 2-years.

Based on these findings, Firehawk showed a lower tendency for stent thrombosis and offered greater patient benefit on TLR risk, supporting its potential over permanent polymer stents.[21]

The potential long-term negative effects of permanent polymers prompted the development of drug-eluting stents (DES) containing biodegradable polymers, a study revolving around NOBORI with a bioabsorbable polymer DES versus TAXUS a DES with permanent polymer has been studied as a treatment in de novo coronary artery lesions patients. The primary outcome for this study mainly focuses on target lesion failure and its composite (cardiac death and MI, and clinically indicated target lesion revascularization).

All events	Nobori N=238	TAXUS N=125	*p*-value
Death	20 (8.4%)	8 (6.4%)	0.54
Cardiac death	12 (5.0%)	3 (2.4%)	0.28
MI	14 (5.9%)	11 (8.8%)	0.38
MI Q-wave	2 (0.8%)	6 (4.8%)	0.02
MI non-Q-wave	12 (5.0%)	5 (4.0%)	0.80
TV-related MI	9 (3.8%)	10 (8.0%)	0.13
Cardiac death & MI (TV-related)	18 (7.6%)	11 (8.8%)	0.69
Target lesion revascularisation	15 (6.3%)	20 (16.0%)	0.005
Clinically driven TLR	3 (1.3%)	6 (4.8%)	0.07
TLR – Re-PCI	15 (6.3%)	15 (12.0%)	0.07
TLR – Re-PCI clinically driven	3 (1.3%)	5 (4.0%)	0.13
TLR – CABG	0 (0.0%)	5 (4.0%)	0.005
TLR – CABG clinically driven	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0.34
Emergent CABG	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0.34
TV-non-TLR CABG	2 (0.8%)	3 (2.4%)	0.34
TV-non-TL Re-PCI	13 (5.5%)	7 (5.6%)	1.00
Non-target vessel revascularisation	29 (12.2%)	15 (12.0%)	1.00
Target lesion failure (TLF)	22 (9.2%)	13 (10.4%)	0.71
Patient-oriented composite endpoint	65 (27.3%)	34 (27.2%)	1.00

Figure 6. Adverse events up to 5-years.

Five years of clinical outcome (Figure 6), it is shown that from 238 patients undergoing Nobori treatment , 12 patients died due to cardiac cause (5%) while there are only 2.4% in people undergoing Taxus treatment. Both groups experienced a comparable rate of target lesion failure (9.2% in the Nobori arm and 10.4% in the TAXUS arm).

Additionally, the frequency of a patient-oriented composite endpoint was also similar in both groups. However, another interesting thing that favored the Nobori DES, there was a significant difference in the rate of Q-wave MI (0.8% vs. 4.8%, p=0.02) and a trend towards decreased MI (5.9% vs. 8.8%). The Nobori arm had a considerably reduced overall rate of TLR caused by ischemia and non-ischemia (6.3% vs. 16.0%, p=0.005). Nobori were also found with 0% rate of thrombosis both in early and very late period in comparison with 3.2% thrombosis incidence in Taxus treatment (Figure 7).

	Nobori N=238	TAXUS N=125	*p*-value
Stent thrombosis - protocol	0 (0.0%)	5 (4.0%)	0.005
Stent thrombosis - protocol acute	0 (0.0%)	3 (2.4%)	0.04
Stent thrombosis - protocol subacute	0 (0.0%)	2 (1.6%)	0.12
Stent thrombosis - protocol late	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0.34
Stent thrombosis ARC (def+prob)	0 (0.0%)	4 (3.2%)	0.014
– early (0-30 days)	0 (0.0%)	2 (1.6%)	0.12
– late (1-12 months)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
– very late (1-5 years)	0 (0.0%)	2 (1.6%)	0.12

Figure 7. Stent thrombosis up to 5-years.

Hence, the bioabsorbable polymer promotes long lasting effect and a solution in restenosis adverse events which mainly occurred in drug-eluting stents treatment.[22]

To provide a better understanding of the data taken and discussed, an overview of the studies has been made (Appendix 4).

CONCLUSION

This review concludes that bioabsorbable polymers used in drug-eluting stent (DES) coatings are not inferior to permanent polymers in delivering therapeutic agents. While no significant differences were observed between the two types of polymers in overall clinical outcomes, bioabsorbable polymers demonstrated a favorable risk-benefit profile, particularly in reducing target lesion failure. Specifically, they were associated with a lower incidence of target lesion revascularization, suggesting improved healing potential after stent implantation. This enhanced healing may also contribute to a reduced risk of stent thrombosis, a serious complication often linked to DES use. Bioabsorbable polymer gradually degrades over time, and this coating may help mitigate long-term inflammatory responses and late-stage complications that can occur with permanent polymer-based stents.

RECOMMENDATION

Based on the findings of this systematic review, several recommendations can be proposed to optimize the use of bioabsorbable polymer drug-eluting stents (DES) in clinical practice:

Integration of Bioabsorbable Polymer DES into Standard Treatment Protocols Given their comparable efficacy and safety profile, particularly in reducing target lesion failure and restenosis, bioabsorbable polymer DES should be considered as a viable alternative to permanent polymer DES, especially in patients at higher risk of late-stage complications. Further Long-Term Clinical Trials Although the current evidence supports the benefits of bioabsorbable polymer DES, more long-term randomized controlled trials with diverse patient populations are recommended to validate their superiority in reducing long-term adverse events such as stent thrombosis and chronic inflammation.

Personalized Stent Selection Based on Patient Risk Profile, Clinicians are encouraged to evaluate the individual risk factors of each patient, including comorbidities, lesion complexity, and the risk of thrombosis, to determine the most suitable stent type. Patients with chronic coronary syndrome and a heightened risk of delayed arterial healing may particularly benefit from bioabsorbable polymer DES. Post-Implantation Monitoring and Dual Antiplatelet Therapy Optimization, the implementation of bioabsorbable polymer DES could allow for a reduction in the duration of dual antiplatelet therapy. Further studies are recommended to develop standardized guidelines for the optimal duration of therapy post-stent implantation.

REFERENCES

1. Mensah GA, Habtegiorgis Abate Y, Abbasian M, et al (2023) Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. J Am Coll Cardiol 82:2350–2473
2. World Heart Federation (2023) World Heart Report 2023: Confronting the World's Number One Killer.
3. Chong B, Jayabaskaran J, Jauhari SM, et al (2024) Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. Eur J Prev Cardiol zwae281
4. Nedkoff L, Briffa T, Zemedikun D, Herrington S, Wright FL (2023) Global Trends in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Clin Ther 45:1087–1091
5. Kong P, Cui Z-Y, Huang X-F, Zhang D-D, Guo R-J, Han M (2022) Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways

and therapeutic intervention. Signal Transduct Target Ther 7:131
6. Akbari T, Al-Lamee R (2022) Percutaneous Coronary Intervention in Multi-Vessel Disease. Cardiovascular Revascularization Medicine 44:80–91
7. Donisan T, Madanat L, Balanescu D V., Mertens A, Dixon S (2023) Drug-Eluting Stent Restenosis: Modern Approach to a Classic Challenge. Curr Cardiol Rev 19:E030123212355
8. Benjamin Senst, Amandeep Goyal, Hajira Basit, Judith Borger (2025) Drug Eluting Stent Compounds. In: StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537349/.
9. Lee DH, Hernandez JM de la T (2018) The Newest Generation of Drug-eluting Stents and Beyond. European Cardiology Review 13:54
10. Brami P, Fischer Q, Pham V, Seret G, Varenne O, Picard F (2023) Evolution of Coronary Stent Platforms: A Brief Overview of Currently Used Drug-Eluting Stents. J Clin Med. https://doi.org/10.3390/jcm12216711
11. Katagiri Y, Onuma Y, Lurz P, et al (2020) Clinical outcomes of bioabsorbable polymer sirolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents: two-year follow-up of the DESSOLVE III trial. EuroIntervention 15:E1366–E1374
12. Han Y, Liu H, Yang Y, et al (2017) A randomised comparison of biodegradable polymer- and permanent polymer-coated platinum-chromium everolimus-eluting coronary stents in China: the EVOLVE China study. EuroIntervention 13:1210–1217
13. Lansky AJ, Kastrati A, Edelman ER, Parise H, Ng VG, Ormiston J, Wijns W, Byrne RA (2015) Comparison of the Absorbable Polymer Sirolimus Eluting Stent (MiStent) to the Durable Polymer Everolimus Eluting Stent (Xience) (From the DESSOLVE I/II and ISAR-TEST-4 studies). Am J Cardiol 117:532
14. Li F, Wang S, Wang Y, Wei C, Wang Y, Liu X, Sun S, Zhao W, Guo P, Wu X (2023) Long-term safety of ultrathin bioabsorbable-polymer sirolimus-eluting stents versus thin durable-polymer drug-eluting stents in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Clin Cardiol 46:1465
15. Karmpaliotis D, Stoler R, Walsh S, et al (2021) Safety and efficacy of Everolimus-Eluting bioabsorbable Polymer-Coated stent in patients with long coronary lesions: The EVOLVE 48 study. Catheterization and Cardiovascular Interventions 99:373
16. Zhang J, Gao X, Kan J, et al (2018) Intravascular Ultrasound Versus Angiography-Guided Drug-Eluting Stent Implantation: The ULTIMATE Trial. J Am Coll Cardiol 72:3126–3137
17. Meredith IT, Verheye S, Dubois C, et al (2018) Final five-year clinical outcomes in the EVOLVE trial: a randomised evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting stent. EuroIntervention 13:2047–2050
18. Koppara T, Cheng Q, Yahagi K, Mori H, Sanchez OD, Feygin J, Wittchow E, Kolodgie FD, Virmani R, Joner M (2015) Thrombogenicity and Early Vascular Healing Response in Metallic Biodegradable Polymer-Based and Fully Bioabsorbable Drug-Eluting Stents. Circ Cardiovasc Interv 8:e002427
19. van Geuns RJ, Chun-Chin C, McEntegart MB, et al (2022) Bioabsorbable polymer drug-eluting stents with 4-month dual antiplatelet therapy versus durable polymer drug-eluting stents with

12-month dual antiplatelet therapy in patients with left main coronary artery disease: the IDEAL-LM randomised trial. EuroIntervention 17:1467–1476

20. Takahashi K, Serruys PW, Kogame N, et al (2020) Final 3-Year Outcomes of MiStent Biodegradable Polymer Crystalline Sirolimus-Eluting Stent Versus Xience Permanent Polymer Everolimus-Eluting Stent: Insights From the DESSOLVE III All-Comers Randomized Trial. Circ Cardiovasc Interv. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008737
21. Xu B, Saito Y, Baumbach A, et al (2019) 2-Year Clinical Outcomes of an Abluminal Groove-Filled Biodegradable-Polymer Sirolimus-Eluting Stent Compared With a Durable-Polymer Everolimus-Eluting Stent. JACC Cardiovasc Interv 12:1679–1687
22. Chevalier B, Wijns W, Silber S, Garcia E, Serra A, Paunovic D, Serruys PW (2015) Five-year clinical outcome of the Nobori drug-eluting coronary stent system in the treatment of patients with coronary artery disease: final results of the NOBORI 1 trial. EuroIntervention 11:549–554

APPENDIX

Appendix 1. Keywords and Databases used in

Database	Keywords
Pubmed	**("bioabsorbable polymer") and ("drug-eluting stents" or "sirolimus" or "everolimus") and ("atherosclerosis" or "coronary artery disease")**
Cochrane	**("bioabsorbable polymer") and ("drug-eluting stents" or "sirolimus" or "everolimus") and ("atherosclerosis" or "coronary artery disease")**
Science Direct	**("bioabsorbable polymer") and ("drug-eluting stents" or "sirolimus" or "everolimus" or "zotarolimus") and ("atherosclerosis" or "coronary artery disease")**

Appendix 2. Prisma Flowchart

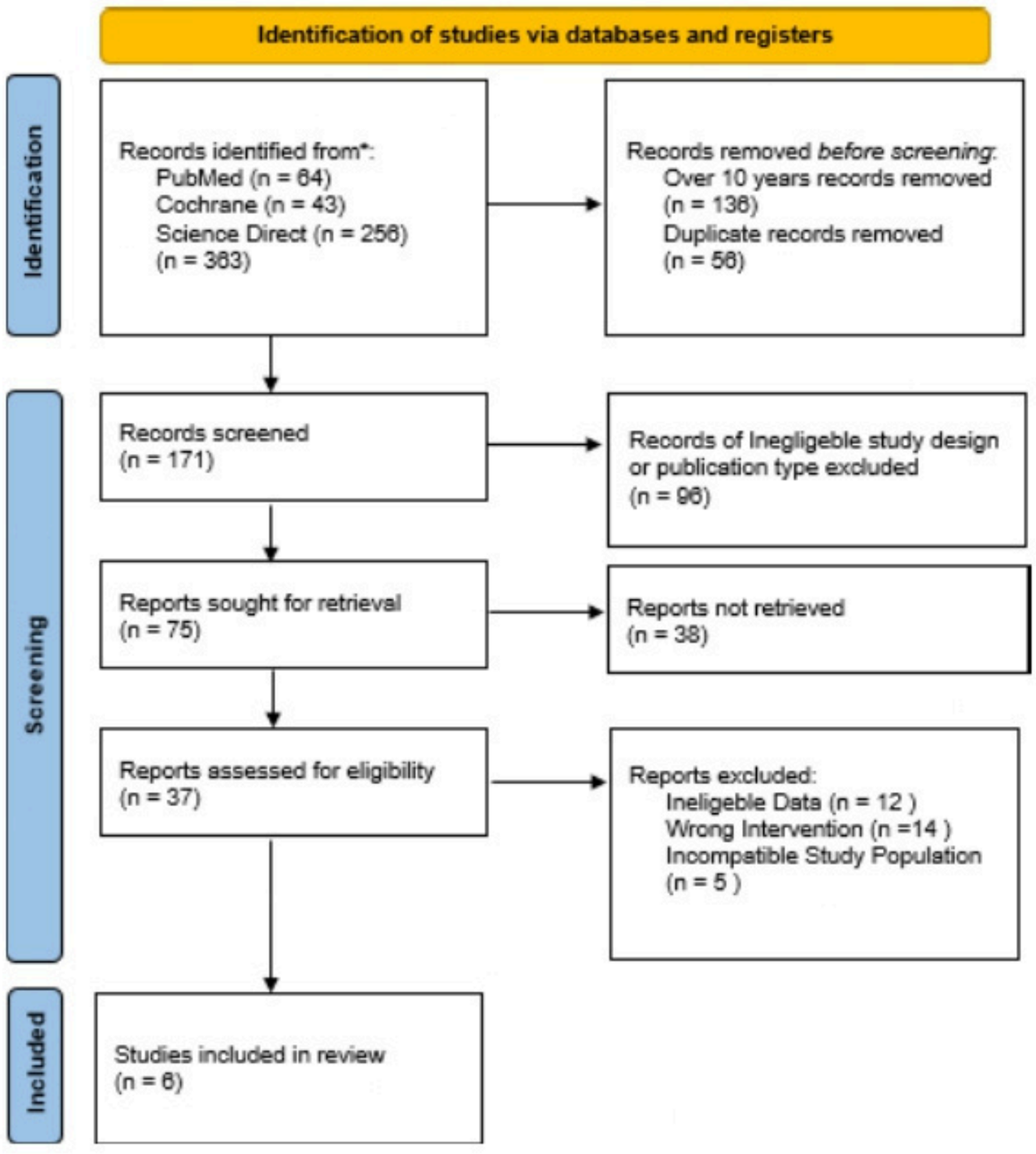


Figure 8. PRISMA flowchart of the study selection process

Appendix 3. Risk of Bias Included Study

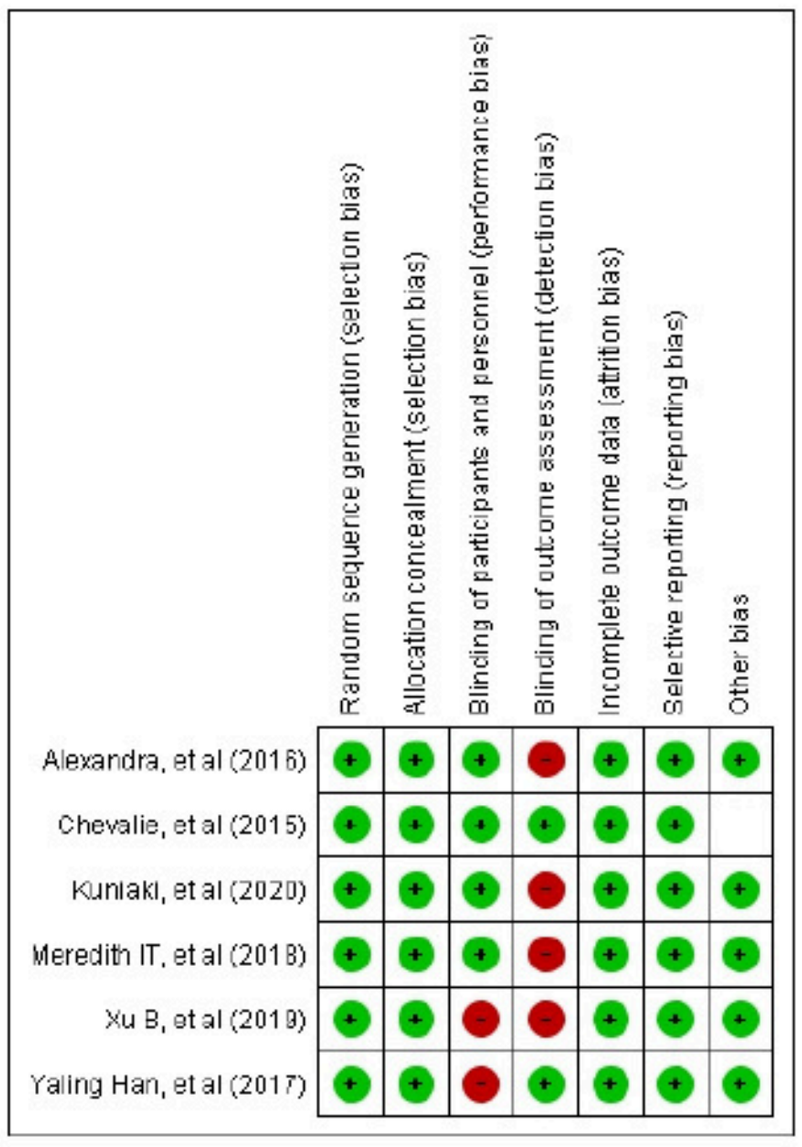


Figure 9. Traffic plot for the risk of bias of the included studies

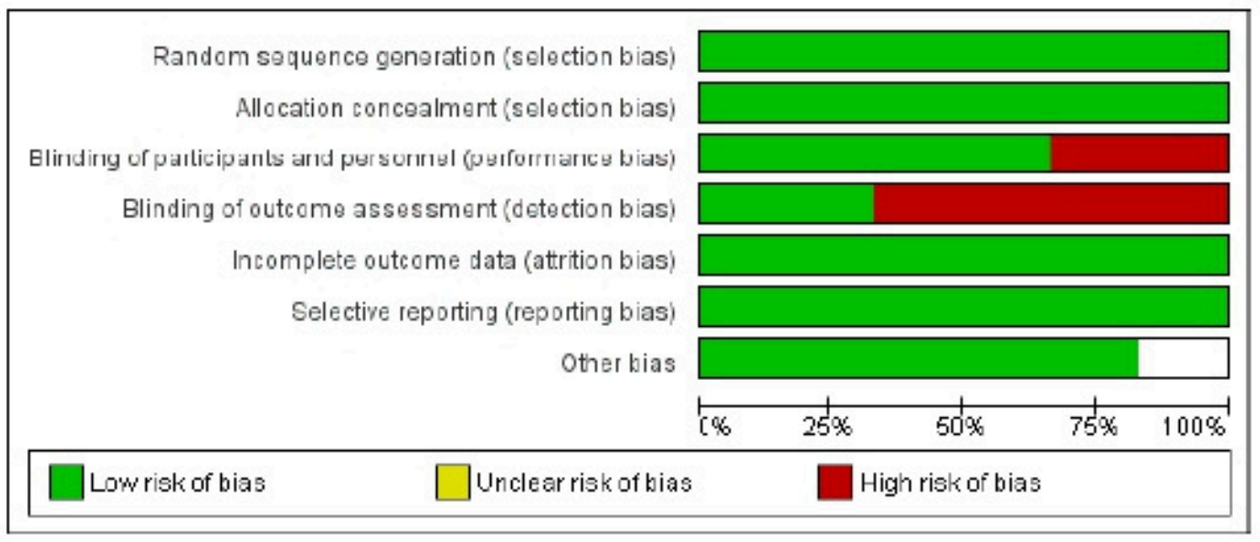


Figure 10. Summary plot for the risk of bias of the included studies

Appendix 4. Table data Inclusion Study

No.	Author	Intervention Period	Study design	Sample size	Stent Polymer	TLR	CD	TV-MI
1.	Meredith IT, et al (2018)	November 2012 - August 2013	Randomized Controlled Trial (Single Blind)	291 Subjects with de novo Coronary Lesions	Synergy ultrathin 4 mm, poly(D,L-lactide-co-glycolide)	1.1% (1)	1.1% (1)	3.3% (3)
2.	Yaling Han, et al (2017)	October 2013 - July 2014	Randomized Controlled Trial (Single Blind)	412 Coronary Artery Disease Subjects, 18-75 Years,	Synergy ultrathin 4 mm, poly(D,L-lactide-co-glycolide)	2.0% (4/199)	0.0% (0/199)	2.5% (5/199)
3	Alexandra, et al (2016)	2010 - 2013	Randomized Controlled Trial (Single Blind)	204 patiens with de novo lesions in the native coronary arteris, median age 66.5 years.	MiStent polylactic -co-glycolic acid	2.0%	2.0%	2.0%
4	Kuniaki, et al (2020)	March 2015 - December 2015	Randomized Controlled Trial (Single Blind)	1398 patients	MiStent polylactic -co-glycolic acid	6.1% (41)	3.9% (27)	3.2% (22)
5.	Xu B, et al (2019)	Desember 2015-October 2016	Randomized Controlled Trial (Open Label)	1653 patients with 2400 total lesions	Firehawk 10 mm D,L-polylactic acid	20/778 (2.6)	13/778 (1.7)	44/778 (5.7)
6.	Chevalie, et al (2015)	-	Randomized Controlled Trial (Double Blind)	363 patients with up to two de novo lesions in two epicardial vessels	Nobori biodegradable polymer polylactic acid	15 (6.3%)	12 (5.0%)	9 (3.8%)

R-TICLES VOL. 5 NO. 2

ARTICLE

R-TICLES VOL. 5 NO. 2

RADIOTERAPI FLASH SEBAGAI PENDEKATAN BARU DALAM TERAPI KANKER YANG LEBIH EFEKTIF DAN AMAN DIBANDINGKAN RADIOTERAPI KONVENSIONAL

MUHAMMAD HISYAM DZAKI ALIMUDDIN
MUH. AVILA ZAKY RAMADHAN
ATHIRA ZALSABILAH

FINALIST

Radioterapi FLASH sebagai Pendekatan Baru dalam Terapi Kanker yang Lebih Efektif dan Aman Dibandingkan Radioterapi Konvensional

Muhammad Hisyam Dzaki Alimuddin (AMSA-Universitas Hasanuddin), Muh. Avila Zaky Ramadhan (AMSA-Universitas Hasanuddin), Athira Zalsabilah (AMSA-Universitas Hasanuddin)

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit kronis yang ditandai oleh abnormalitas pada proliferasi sel-sel jaringan tubuh serta berpotensi untuk terus berkembang dan merusak jaringan di sekitarnya[1]. Menurut laporan Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), diperkirakan akan ada sekitar 2.041.910 kasus kanker baru di dunia pada tahun 2025[2]. Di Asia, khususnya Indonesia, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan bahwa tanpa intervensi yang efektif, jumlah kasus kanker dapat meningkat lebih dari 70% pada tahun 2050. Saat ini, Indonesia sudah mencatat sekitar 400 ribu kasus kanker baru setiap tahunnya, dengan tingkat kematian yang cukup tinggi[3]. Kondisi ini menegaskan pentingnya upaya pencegahan, diagnosis, dan pengobatan yang tepat untuk mengendalikan beban kanker di masa depan.

Salah satu teknik dalam pengobatan kanker adalah dengan terapi radiasi (RT). RT dengan dosis tinggi dapat membunuh atau memperlambat pertumbuhan kanker dengan cara merusak DNA sel tersebut sehingga menyebabkan sel berhenti membelah dan mengalami *apoptosis*[4]. Namun, pengobatan dengan RT dapat menyebabkan berbagai efek samping antara lain, kelelahan berat, anemia, trombositopenia, infeksi akibat neutropenia, nyeri parah, masalah mulut dan tenggorokan, diare, mual dan muntah, masalah nutrisi, perubahan berat badan drastis, neuropati perifer, limfedema, edema, masalah saluran kemih, dan kaheksia[5]. Oleh karena itu, dibutuhkan pengobatan baru untuk menangani kanker dengan meminimalkan risiko bagi pasien.

Radioterapi flash (RT-FLASH) hadir sebagai alternatif dari pengobatan kanker saat ini. RT-FLASH menggunakan radiasi dengan intensitas yang sangat besar yaitu >40 Gy/detik dibandingkan dengan RT konvensional yaitu sekitar 0.08 Gy/detik. RT FLASH juga memiliki waktu paparan yang lebih singkat sehingga efek samping yang muncul pada jaringan sehat lebih sedikit[6]. Secara efektivitas, RT-FLASH memiliki efektivitas yang sama atau bahkan lebih baik daripada RT konvensional. Hal ini membuka peluang untuk penggunaan dosis yang lebih tinggi dengan aman untuk kasus tertentu. Saat ini RT-FLASH menawarkan terobosan baru dalam pengembangan pengobatan melawan kanker dan berpotensi untuk menjadi standar baru pengobatan kanker dengan efek samping yang lebih ringan dan efektif.

ISI

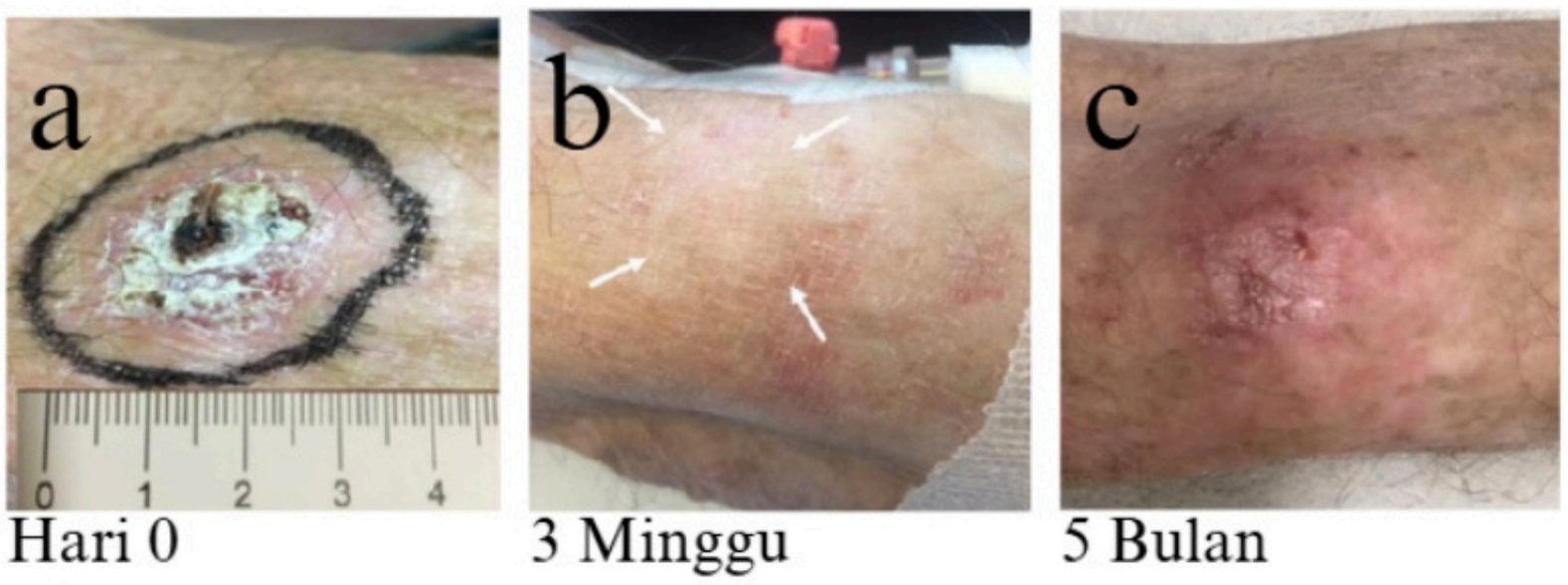
Hasil Studi Preklinik

Banyak studi telah dilakukan secara *in vivo* dan *in vitro* untuk menyelidiki efek yang diberikan oleh RT-FLASH. Studi *in vitro* menggunakan sel fibroblas paru manusia MRC-5, menemukan bahwa penggunaan RT-FLASH menyebabkan kerusakan DNA yang lebih minimal jika dibandingkan dengan RT konvensional[7]. Studi *in vivo* yang dilakukan pada mencit yang diberikan radiasi menggunakan RT konvensional dan RT-FLASH menunjukkan bahwa RT-FLASH memiliki efek samping yang lebih minimal pada otak mencit. Mencit yang menerima RT konvensional menunjukkan degenerasi kemampuan kognitif, sedangkan mencit yang menerima RT-FLASH tidak menunjukan tanda-tanda kecemasan, depresi, ataupun gangguan memori[8]. Efektivitas RT-FLASH telah dinilai melalui beberapa penelitian. Penelitian yang dilakukan oleh Tinganelli dkk pada mencit dengan osteosarcoma (LM8 osteosarcoma) menunjukkan efek antitumor yang lebih baik dan kemungkinan metastasis yang lebih rendah pada RT-FLASH dibandingkan dengan RT konvensional[9]. Adapun penelitian lain yang dilakukan oleh Fernandez-Palomo dkk pada mencit melanoma (B16-F10 melanomas) pertumbuhan tumor mengalami penundaan sebesar 27,8% pada RT-FLASH dibandingkan dengan RT konvensional[10]. Penelitian lain yang dilakukan oleh Velalopoulou dkk pada dua model tikus sarkoma didapatkan bahwa RT-FLASH memiliki efek samping pada jaringan lebih rendah dibandingkan dengan terapi konvensional[11]. Hasil dari penelitian tersebut menjadi dasar untuk pengujian lebih lanjut yang akan dilakukan pada manusia.

Hasil Studi Klinik

Saat ini penelitian yang dilakukan pada manusia sangatlah terbatas. Penggunaan RT-FLASH pada manusia pertama kali dilakukan pada seorang pasien penderita CD30+ *T-cell cutaneous lymphoma*. Pasien ini telah menderita kanker sejak 1999, dan telah melalui banyak terapi antikanker. Pasien ini telah melewati pengobatan RT konvensional secara berulang kali dengan efek samping yang cukup berat. Pasien ini kemudian mendapatkan terapi menggunakan RT-FLASH dengan hasil yang memuaskan. Penyembuhan yang biasanya memakan waktu 3-4 bulan dengan RT konvensional menurun menjadi 6 minggu dengan RT-FLASH. Selain itu, RT-FLASH tetap menunjukkan efek antitumor yang baik, dengan respons cepat, menyeluruh, dan dapat menekan pertumbuhan tumor hingga 6 bulan[12]. Hasil serupa juga dapat ditemukan dalam

studi *FAST-01 nonrandomized Trial* yang dilakukan pada 10 pasien penderita metastasis tulang. Pengobatan menggunakan RT-FLASH tidak menunjukkan efek samping yang signifikan[13]. Pada studi-studi tersebut, RT-FLASH menunjukkan hasil yang menjanjikan, namun studi lebih lanjut masih perlu dilakukan untuk membawa teknologi ini menuju lingkungan klinis.



Gambar 2. Perkembangan dari tumor yang diberikan radiasi menggunakan RT-FLASH

Studi awal pada RT-FLASH menunjukkan efek samping ringan seperti kemerahan kulit, pembengkakan kecil, dan mual ringan, dengan pemulihan yang relatif cepat[14]. Sebaliknya, pasien RT konvensional terpapar dosis radiasi yang lebih kecil secara bertahap sehingga umumnya menimbulkan efek samping yang lebih berat seperti kelelahan, iritasi dan kemerahan kulit, mual, sariawan, kerontokan rambut, serta gangguan pendengaran, tergantung pada area tubuh yang diberikan pengobatan[15]. Dalam hal ini, RT-FLASH memiliki potensi dalam mengurangi kerusakan jaringan sehat dan efek samping tersebut, namun teknologi ini masih dalam tahap penelitian klinis awal, data mengenai efek samping jangka panjangnya masih terbatas dan memerlukan studi lebih lanjut untuk memastikan keamanan dan efektivitasnya secara menyeluruh[16,17].

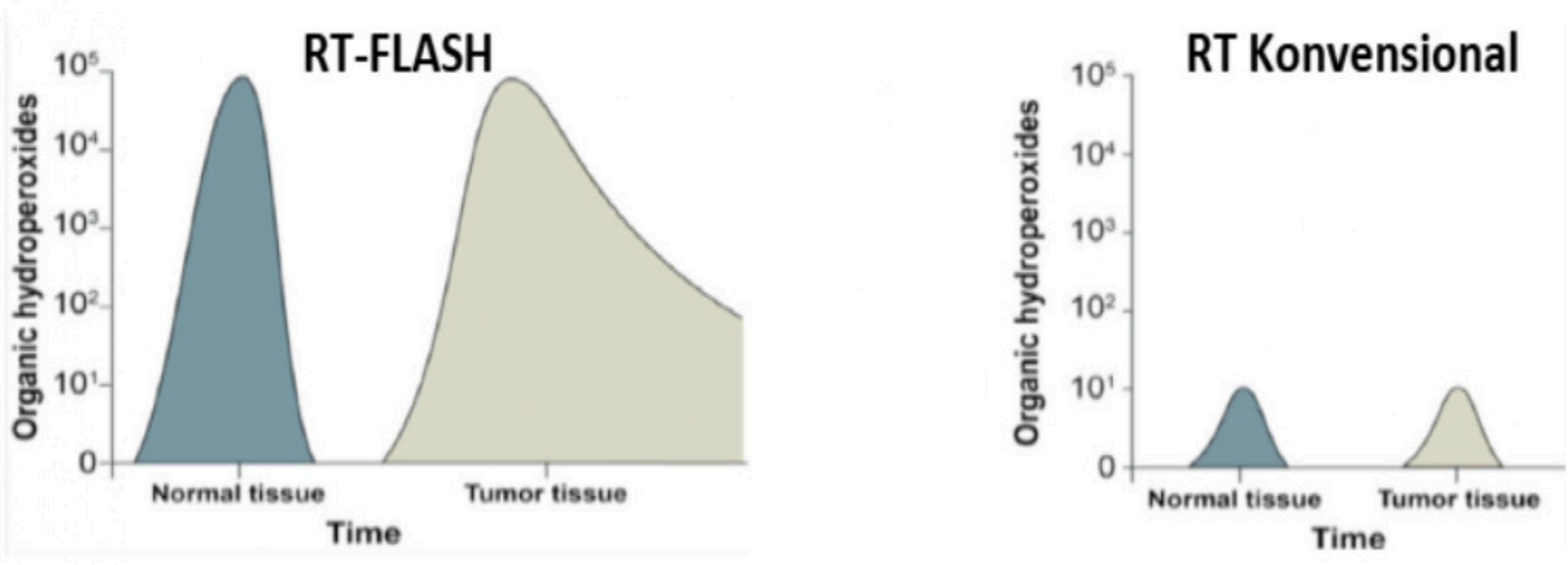
Biomekanisme RT-FLASH

Meskipun efektivitas dari RT-FLASH telah terbukti oleh hasil penelitian, mekanisme biokimia yang mendasari efeknya masih belum begitu jelas. Sejauh ini ada beberapa hipotesis yang telah diajukan oleh para peneliti. Dari beberapa hipotesis yang telah diajukan ada tiga hipotesis utama yang paling banyak diterima oleh para kalangan peneliti, yaitu: *oxygen depletion, DNA damage* dan, *immune response*[18]. Ketiga hipotesis tersebut bersifat *mutually exclusive* dan diyakini dapat menjelaskan efek RT-FLASH pada sel sehat dan sel kanker.

Hipotesis *Oxygen Depletion*

Paparan radiasi dengan intensitas tinggi dalam waktu singkat dapat memecahkan molekul air menjadi molekul molekul *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS yang terbentuk dapat

menyebabkan kerusakan DNA yang akan memicu kematian pada sel. Sel jaringan sehat memiliki kapasitas enzimatik dan perfusi oksigen untuk menghilangkan ROS yang lebih tinggi, sehingga meningkatkan kemampuan bertahan hidupnya. Sebaliknya, pada sel kanker kapasitas enzimatik untuk menghilangkan ROS cenderung lebih rendah. Hal ini menyebabkan perbedaan efek RT-FLASH pada jaringan sehat dan jaringan kanker. Di sisi lain, RT konvensional dengan intensitas radiasi rendah memberi jeda bagi sel kanker untuk menghilangkan ROS sehingga efek pada sel kanker tidak begitu jauh daripada sel sehat[19].



Gambar 1. Mekanisme kerja RT-FLASH vs RT konvensional pada sel sehat dan sel kanker menurut hipotesis *oxygen depletion*.

Hipotesis *DNA Damage*

Hipotesis ini menyatakan bahwa efek terapeutik dari RT-FLASH disebabkan oleh kerusakan DNA. Radiasi dengan intensitas tinggi dalam waktu yang singkat menimbulkan akumulasi *double strand breaks* (DSB) secara spontan yang dapat memicu kematian sel jika tidak segera diperbaiki. Pada sel sehat mekanisme perbaikan DNA yang masih baik, sehingga sel sehat masih dapat memperbaiki kerusakan yang ditimbulkan radiasi. Di sisi lain, sel kanker memiliki mekanisme perbaikan DNA yang cenderung lebih lemah. Hal ini diyakini menjadi alasan mengapa terdapat perbedaan efek RT-FLASH pada sel sehat dan kanker[20].

Hipotesis *Immune Response*

Menurut hipotesis ini, respon dari sistem imun berkontribusi dalam efek yang ditimbulkan oleh terapi radiasi. Respon inflamasi khususnya oleh sitokin TGF-β, menjadi mediator dari efek anti-kanker dari RT konvensional dengan meningkatkan rekrutmen sel T limfosit. Namun, TGF-β dapat menimbulkan terbentuknya jaringan parut dari sel sehat melalui mekanisme fibrosis. Paparan radiasi dengan intensitas tinggi oleh RT-FLASH telah terbukti mengurangi ekspresi dari

sitokin TGF-β[21]. Hal ini dapat menjelaskan perbedaan efek yang dihasilkan oleh RT-FLASH dan RT konvensional.

KONKLUSI

RT-FLASH merupakan inovasi yang memberikan harapan baru bagi pengobatan kanker di masa depan. RT-FLASH menggunakan radiasi dengan intensitas yang sangat tinggi dalam waktu yang singkat, menghasilkan pengobatan yang lebih spesifik dan mengurangi efek samping yang diberikan. Selain efek samping yang minimal, RT-FLASH memiliki efektivitas terapeutik yang sebanding dengan RT konvensional, hal ini membuka peluang untuk meningkatkan dosis untuk kasus kanker *radioresistant*. Sejauh ini RT-FLASH telah menunjukan hasil yang menjanjikan pada uji klinis awal dan *phase I clinical trial*[12,13].

Meskipun demikian, inovasi RT-FLASH masih dalam masa penelitian. Mekanisme yang mendasari efek yang diberikannya pun masih perlu untuk diselidiki lebih lanjut. Penelitian untuk memastikan biomekanisme RT-FLASH masih perlu dilakukan untuk mengetahui kemampuan dari menyeluruh dari kemampuannya. Penelitian translasi untuk membawa teknologi ini dari lingkungan laboratorium menuju lingkungan klinis masih dalam fase awal. RT-FLASH akan memasuki *phase II clinical trial* pada tahun 2024 dan akan berlangsung hingga tahun 2026[22]. Dengan hasil studi yang sejauh ini telah memberikan hasil yang baik, masih perlu dilakukan studi lebih lanjut untuk memvalidasikan teknologi ini sehingga dapat menjadi standar baru pengobatan untuk melawan kanker di masa depan.

REFERENSI

1. Brown JS, Amend SR, Austin RH, Gatenby RA, Hammarlund EU, Pienta KJ. Updating the Definition of Cancer. Molecular Cancer Research . 2023 Jul 6;21(11):1142–7.
2. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2025 Jan 16;75(1).
3. Kementrian Kesehatan. Kasus Kanker Diprediksi Meningkat 70 Persen pada 2050, Kemenkes Perkuat Deteksi Dini [Internet]. Kemkes.go.id. 2025. https://kemkes.go.id/id/kasus-kanker-diprediksi-meningkat-70-persen-pada-2050-kemenkes-perkuat-deteksi-dini
4. National Cancer Institute. Radiation therapy to treat cancer [Internet]. National Cancer Institute. 2019. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy
5. National Cancer Institute. Side Effects of Cancer Treatment [Internet]. National Cancer Institute. Cancer.gov; 2024. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects
6. Hughes JR, Parsons JL. FLASH Radiotherapy: Current Knowledge and Future Insights Using Proton-Beam Therapy. International Journal of Molecular Sciences. 2020 Sep 5;21(18):6492.
7. Fouillade C, Curras-Alonso S, Giuranno L, Quelennec E, Heinrich S, Bonnet-Boissinot S, et al. FLASH Irradiation Spares Lung Progenitor Cells and Limits the Incidence of Radio-induced Senescence. Clinical Cancer Research. 2020 Mar 15;26(6):1497–506.
8. Montay-Gruel P, Acharya MM, Petersson K, Alikhani L, Yakkala C, Allen BD, et al. Long-term neurocognitive benefits of FLASH radiotherapy driven by reduced reactive oxygen species. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2019 May 16;116(22):10943–51.
9. Tinganelli W, Weber U, Puspitasari A, Simoniello P, Abdollahi A, Oppermann J, et al. FLASH with carbon ions: Tumor control, normal tissue sparing, and distal metastasis in a mouse osteosarcoma model. Radiotherapy and Oncology. 2022 Oct;175:185–90.
10. Fernandez-Palomo C, Trappetti V, Potez M, Pellicioli P, Krisch M, Laissue J, et al. Complete Remission of Mouse Melanoma after Temporally Fractionated Microbeam Radiotherapy. Cancers. 2020 Sep 17;12(9):2656.
11. Velalopoulou A, Karagounis IV, Cramer GM, Kim MM, Skoufos G, Goia D, et al. FLASH Proton Radiotherapy Spares Normal Epithelial and Mesenchymal Tissues While Preserving Sarcoma Response. Cancer Research [Internet]. 2021 Jul 28;81(18):4808–21.
12. Bourhis J, Sozzi WJ, Jorge PG, Gaide O, Bailat C, Duclos F, et al. Treatment of a First Patient with FLASH-radiotherapy. Radiotherapy and Oncology. 2019 Oct;139:18–22.
13. Mascia AE, Daugherty EC, Zhang Y, Lee E, Xiao Z, Sertorio M, et al. Proton FLASH Radiotherapy for the Treatment of Symptomatic Bone Metastases. JAMA Oncology [Internet]. 2022 Oct 23
14. Kim JS, Kim HJ. FLASH radiotherapy: Bridging Revolutionary Mechanisms and Clinical Frontiers in Cancer Treatment – a Narrative Review. The Ewha Medical Journal. 2024 Oct 15;47(4).
15. Putu Kintan Wulandari, Gede N, Wijaya H, Tjokora Gde Agung Suwardewa. PROFIL EFEK SAMPING RADIOTERAPI PADA PASIEN KANKER SERVIKS DI RSUP PROF. DR. I. G. N. G. NGOERAH DENPASAR. E-Jurnal Medika Udayana. 2024 Apr 22 ;13(4):89–9.
16. Mahendra DE, Bonita T, Kresna A. Peranan Radioterapi Dalam Tatalaksana Kanker Serviks. Jurnal Kesehatan Republik Indonesia. 2025 Apr 14;2(2):73–83.
17. Weir K. FLASH Forward to an ultra-fast New Form of Radiation [Internet]. www.pennmedicine.org. 2024. Tersedia di: https://www.pennmedicine.org/news/publications-and-special-projects/penn-medicine-magazine/spring-summer-2024/flash-forward-to-an-ultra-fast-new-form-of-radiation
18. Hageman E, Che PP, Dahele M, Slotman BJ, Sminia P. Radiobiological Aspects of FLASH Radiotherapy. Biomolecules . 2022 Sep 26;12(10):1376.
19. Spitz DR, Buettner GR, Petronek MS, St-Aubin JJ, Flynn RT, Waldron TJ, et al. An integrated physico-chemical approach for explaining the differential impact of FLASH versus conventional dose rate irradiation on cancer and normal tissue responses. Radiotherapy and Oncology. 2019 Oct;139:23–7.
20. Zhou G. Mechanisms Underlying FLASH radiotherapy, a Novel Way to Enlarge the Differential Responses to Ionizing Radiation between Normal and Tumor Tissues. Radiation Medicine and Protection. 2020 Mar 1
21. Buonanno M, Veljko Grilj, Brenner DA. Biological Effects in Normal Cells Exposed to FLASH Dose Rate Protons. Radiotherapy and Oncology. 2019 Oct 1;139:51–5.

22. Kinj R, Gaide O, Jeanneret-Sozzi W, Dafni U, Viguet-Carrin S, Sagittario E, et al. Randomized Phase II Selection Trial of FLASH and Conventional Radiotherapy for Patients with Localized Cutaneous Squamous Cell Carcinoma or Basal Cell carcinoma: a Study Protocol. Clinical and Translational Radiation Oncology. 2024 Mar 1

10TH APPCRC

ABSTRACT

10TH ASIA PASIFIC PRIMARY CARE RESEARCH CONFRENCE

ARTIFICIAL INTELLIGENCE FOR DIAGNOSIS IN PRIMARY CARE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF ACCURACY AND IMPACT ON UNNECESSARY CONSULTATIONS

SURYA LEONARD LIESWAN

Artificial Intelligence for Diagnosis in Primary Care: a Systematic Review and Meta-analysis of Accuracy and Impact on Unnecessary Consultations

Background and Aims: Integrating artificial intelligence (AI) in primary care holds promise for enhancing diagnostic accuracy and reducing unnecessary consultations. This systematic review and meta-analysis evaluates the diagnostic performance of AI-driven tools versus conventional consultations and examines their impact on healthcare utilization.

Methodology: A comprehensive search across Google Scholar, PubMed, and ScienceDirect identified 65 studies that met our eligibility criteria in accordance with PRISMA guidelines. Included studies were original research articles—diagnostic accuracy studies, cohort studies, randomized controlled trials, cross-sectional, and comparative studies—involving primary care patients (adults or mixed age groups) that evaluated AI-driven self-diagnosis or decision support systems. Studies were required to compare AI outcomes with conventional diagnostic methods and report quantitative metrics (e.g., sensitivity, specificity, AUC) or data on reducing unnecessary consultations, waiting times, or cost-effectiveness. Excluded were studies from non-primary care settings, those lacking quantitative outcomes, non-English studies, and incomplete or inaccessible studies. Screening was conducted using Rayyan.ai, key data were extracted from each study, and a risk of bias assessment was performed.

Results: Meta-analysis reveals that AI-driven diagnostic tools achieve sensitivity and specificity comparable to or exceeding conventional consultations. Additionally, these tools significantly reduce unnecessary consultations and optimize healthcare resource utilization.

Conclusion: AI can transform clinical decision-making in primary care by improving diagnostic accuracy, enhancing patient safety, and boosting efficiency. Addressing challenges such as data privacy, algorithmic bias, and workflow integration is essential for the successful and equitable adoption of AI in primary care.

SGRC UI

ABSTRACT

SGRC UI

“ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN TRAUMA RADIOLOGY, IMPROVING DIAGNOSTIC PERFORMANCE IN EMERGENCY CARE : A SYSTEMATIC REVIEW”

PETER KIN THIOS
FELICIA VIRGINIA THIOS
MUHAMMAD HISYAM DZAKI ALIMUDDIN
PUTRINA HAPPY UGHITA
HUSNUL KHATIMAH KAHARUDDIN
SURYA LEONARD LIESWAN

“Artificial Intelligence in Trauma Radiology, Improving Diagnostic Performance in Emergency Care : A Systematic Review”

[Peter Kin Thios, Felicia Virginia Thios, Muhammad Hisyam Dzaki Alimuddin, Putrina Happy Ughita, Husnul Khatimah Kaharuddin, Surya Leonard Lieswan]

Background and Aims:

The use of Artificial Intelligence (AI) in trauma radiology has the potential to significantly improve diagnostic accuracy and efficiency, especially in high-pressure emergency settings. This review aims to evaluate the effectiveness of AI in detecting abnormalities in radiological images, compare its diagnostic performance to traditional radiology methods, and assess its potential benefits in clinical practice.

Material and Methods:

A systematic search was conducted across PubMed, Google Scholar, and ScienceDirect to identify studies that focus on AI-driven diagnostic tools in trauma radiology. A total of 26 studies met the inclusion criteria, analyzing AI’s ability to detect trauma-related abnormalities using imaging modalities such as X-rays, CT scans, and MRIs. The studies compared AI-based diagnostic tools with traditional radiology methods, with performance metrics including sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy being the primary focus. The data extracted were analyzed to assess the impact of AI on diagnostic outcomes, particularly in terms of overall accuracy and speed in trauma care.

Results:

The findings indicated that AI tools in trauma radiology provided diagnostic accuracy comparable to traditional methods. In particular, AI significantly improved sensitivity and specificity, enabling more accurate detection of abnormalities in trauma cases. Furthermore, AI-assisted diagnostic tools reduced the time required for image interpretation, leading to faster diagnosis and decision-making in emergency settings.

Conclusion:

AI has the potential to significantly improve diagnostic performance in trauma radiology. Its ability to enhance diagnostic accuracy, reduce human error, and expedite image analysis offers clear advantages for emergency trauma care. However, further research is needed to address challenges such as algorithmic bias, data privacy, and clinical integration to ensure successful AI adoption in trauma settings.

Keywords: Artificial Intelligence (AI), Trauma Radiology, Emergency Care