

ACADEMIC BUNDLE OF CREATIONS

ABDU CENS

**EXTERNAL COMPETITIONS
AMSA-UNHAS 2025/2026**

NUTRI-BE 2025

Karya Tulis Ilmiah

**Inovasi Zat Besi Manis: Fe²⁺
Puding Diperkaya dengan
Asam Askorbat sebagai
Makanan Fungsional untuk
Pencegahan dan Penanganan
Anemia Defisiensi Besi pada
Anak**

**Firyal Fadhilah
Muh. Rayhanul Fasel
A. Muh. Ilham Ilyas**

2nd Place

Inovasi Zat Besi Manis: Fe²⁺ Puding Diperkaya dengan Asam Askorbat sebagai Makanan Fungsional untuk Pencegahan dan Penanganan Anemia Defisiensi Besi pada Anak

Firyal Fadilah^{1*}, Muhammad Rayhanul Fasel², A. Muh. Ilham Ilyas³

¹Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Indonesia

Email: faselrayhanul@gmail.com

ABSTRAK

Anemia merupakan masalah kesehatan global dengan prevalensi sekitar 30,7%, yang berdampak pada miliaran orang di dunia. Di Indonesia, prevalensi anemia mencapai 16,3% pada anak-anak dan 18% pada perempuan. Kondisi ini disebabkan oleh kekurangan zat besi yang berperan dalam fungsi fisiologis tubuh, diperburuk oleh faktor sosial ekonomi rendah dan ketidakmampuan memenuhi kebutuhan harian sehingga menyebabkan penurunan kualitas hidup serta produktivitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi fortifikasi zat besi sebagai intervensi alternatif dalam mengatasi anemia defisiensi besi (ADB) dengan berfokus pada potensi makanan manis sebagai media fortifikasi baru yang terjangkau serta diminati oleh anak-anak. Riset ini dilakukan melalui pencarian data uji coba yang membandingkan penggunaan ferrous fumarate tunggal dengan kombinasi asam askorbat dan ferrous fumarate dalam menangani ADB. Selain itu, inovasi pangan yang dihadirkan menggunakan puding sebagai makanan manis yang terbukti banyak disukai oleh semua kalangan. Hasil tinjauan menunjukkan bahwa fortifikasi ferrous fumarate efektif meningkatkan kadar hemoglobin. Penerapan fortifikasi pada bahan pangan pokok seperti garam, kecap asin, dan produk daging terbukti menurunkan prevalensi ADB. Namun, penggunaan media alternatif seperti puding dinilai lebih menjanjikan karena lebih disukai berbagai kelompok usia dan berpotensi meningkatkan kepatuhan konsumsi. Selain itu, puding berbahan dasar ekstrak jeruk dapat memberikan asam askorbat alami yang dapat meningkatkan penyerapan zat besi nonheme, sehingga meningkatkan efektivitas fortifikasi. Dengan demikian, fortifikasi puding bukan hanya camilan biasa, melainkan sebuah inovasi gizi cerdas yang menyatukan sains, kesehatan, dan selera anak. Ide ini diharapkan menjadi tonggak penting dalam upaya pencegahan ADB, sekaligus mengukir harapan lahirnya generasi muda yang kuat, sehat, dan unggul.

Kata kunci: anemia; asam askorbat; fortifikasi; ferrous fumarate; puding

ABSTRACT

Anemia Anemia is a global health problem with a prevalence of approximately 30.7%, affecting billions of people worldwide. In Indonesia, the prevalence reaches 16.3% among children and 18% among women. This condition is primarily caused by iron deficiency, which plays an essential role in physiological functions, and is further exacerbated by low socioeconomic status and the inability to meet daily nutritional needs, leading to a decline in quality of life and productivity. This study aims to explore iron fortification as an alternative intervention to address iron deficiency anemia (IDA), focusing on the potential of sweet foods as a novel and affordable fortification medium that appeals to children. The review was conducted by analyzing clinical trials comparing ferrous fumarate alone and ferrous fumarate combined with ascorbic acid in improving iron status. Furthermore, this study proposes pudding as an innovative fortified sweet food that is widely accepted across age groups. The literature review findings indicate that ferrous fumarate fortification effectively increases hemoglobin levels, and fortification in staple foods such as salt, soy sauce, and meat products has been shown to reduce the prevalence of IDA. However, the use of alternative media such as pudding appears more promising due to its higher acceptability among children and mothers, potentially improving adherence to iron intake. Moreover, orange extract-based pudding provides natural ascorbic acid, which enhances non-heme iron absorption, thereby improving the overall efficacy of fortification. In conclusion, iron-fortified pudding is not merely a dessert but represents a smart nutritional innovation that integrates science, health, and taste. This concept holds promise as a strategic step toward preventing IDA and fostering a healthier, stronger, and more resilient young generation.

Keywords: anemia; ascorbic acid; fortification; ferrous fumarate; pudding

PENDAHULUAN

Ibu dan anak merupakan populasi yang rentan dengan risiko tinggi mengalami anemia, terutama karena kebutuhan fisiologis yang meningkat dan asupan gizi yang tidak memadai, terutama di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Secara global, anemia memengaruhi sekitar 2 miliar orang, meningkat sebesar 452 juta populasi dari dekade sebelumnya, mencerminkan dampaknya yang terus-menerus terhadap kesehatan dan kesejahteraan global (Gardner et al., 2023). Kondisi ini menjadi ancaman serius bagi wanita dan anak-anak, yang kesehatan dan perkembangannya sangat penting dalam membentuk generasi masa depan dan keberlanjutan perkembangan sosial. Di Indonesia, anemia tetap menjadi beban kesehatan masyarakat yang signifikan, dengan prevalensi mencapai 23,8% di kalangan anak-anak dan 18% di kalangan wanita (Kemenkes, 2023). Sifat multifaktorialnya yang mencakup ketimpangan sosial ekonomi, kekurangan gizi, dan tantangan lebih luas dalam sistem kesehatan, turut berkontribusi pada kesulitan dalam menerapkan intervensi yang efektif. Anemia defisiensi besi merupakan bentuk anemia yang paling umum dan sangat memengaruhi wanita usia subur dan anak-anak karena asupan makanan yang tidak memadai dan kebutuhan fisiologis yang lebih tinggi. Mengingat bahwa besi merupakan komponen utama hemoglobin yang dibutuhkan untuk transportasi oksigen dalam sel darah merah, kekurangan zat besi mengganggu oksigenasi jaringan dan pada akhirnya mengurangi hasil

kesehatan dan kualitas hidup (Kumar et al., 2022).

Kebijakan publik yang bertujuan mengurangi anemia telah memberikan kontribusi sejauh ini. Namun, dampaknya terhadap populasi secara keseluruhan masih terbatas. Intervensi di tingkat komunitas di Indonesia mencakup distribusi hingga 90 tablet besi gratis kepada seluruh populasi ibu, serta fortifikasi tepung berbasis besi dengan mikronutrien lainnya. Namun, strategi-strategi ini sering menghadapi tantangan terkait dengan kepatuhan pasien dan kelayakan di berbagai kelompok populasi, dengan masalah utama adalah pasien sering lupa mengonsumsi tablet mereka, serta keluhan mengenai rasa dan kualitas yang menyebabkan penghentian konsumsi tablet penambah darah. Meskipun program perawatan antenatal mendorong suplementasi besi selama kehamilan, ketidakpatuhan di kalangan wanita hamil tetap menjadi hambatan signifikan (Kemenkes, 2023; Octavia & Harlan, 2021). Dalam beberapa kasus, fortifikasi besi menimbulkan ketertarikan serta kekhawatiran mengenai *carrier food* yang digunakan tidak dapat diterima oleh beberapa kelompok, seperti daging dan tepung berbasis gluten yang mungkin tidak disukai oleh beberapa orang dengan faktor risiko penyakit (Hamad & Singh, 2025; Kaur et al., 2022; Deng et al., 2024; Estruch et al., 2023). Secara keseluruhan, temuan ini menyoroti bahwa salah satu tantangan utama dalam pengendalian anemia adalah rendahnya kepatuhan terhadap intervensi yang ada, meskipun terdapat kebijakan pemerintah. Oleh karena itu, penting untuk mengidentifikasi pendekatan alternatif yang praktis dan diterima oleh populasi untuk meningkatkan pencegahan dan pengelolaan

anemia. Meskipun kita perlu mengakui bahwa intervensi dalam memerangi anemia menggunakan fortifikasi makanan dengan besi telah menunjukkan harapan lebih besar daripada kebijakan pemerintah secara umum, karena mereka menyediakan alternatif teknologi pangan baru untuk kelompok orang (Hurrell, 2022; Karomah et al., 2024). Namun demikian, tantangan utama dalam program fortifikasi adalah kepatuhan. Meskipun makanan pokok seperti tepung, garam, atau kecap telah terbukti efektif sebagai kendaraan, mereka sering kurang menarik bagi kelompok usia tertentu, khususnya anak-anak (Sobek & Dąbrowski, 2022). Hal ini menyoroti kebutuhan akan inovasi pangan yang tidak hanya bergizi tetapi juga diterima secara budaya dan dinikmati secara luas.

Untuk mengatasi keterbatasan ini, strategi fortifikasi alternatif harus mempertimbangkan makanan yang secara fungsional bergizi dan menarik secara organoleptik. Puding menawarkan solusi yang menjanjikan, karena sangat disukai oleh berbagai kelompok usia dan dapat dengan mudah diformulasikan untuk memasukkan mikronutrien (Kristanti & Herminiati, 2019). Selain itu, studi preferensi rasa konsumen menunjukkan bahwa makanan yang memiliki rasa manis lebih mudah diterima oleh ibu dan anak-anak, sehingga meningkatkan kemungkinan konsumsi yang konsisten (Sobek & Dąbrowski, 2022). Fortifikasi puding dengan senyawa besi, seperti ferrous fumarate, bersama dengan vitamin C alami dari ekstrak jeruk untuk meningkatkan penyerapan besi non-heme, dapat memberikan pendekatan inovatif, dapat

diterima, dan efektif untuk mengurangi anemia defisiensi besi pada populasi yang berisiko (Kaur et al., 2022; Karomah et al., 2024). Oleh karena itu, pengembangan puding yang diperkaya besi dan vitamin C dapat mewakili pendekatan strategis untuk meningkatkan status gizi, khususnya di kalangan anak-anak dan wanita.

Anemia Defisiensi Besi

Anemia defisiensi besi (IDA) adalah bentuk anemia yang paling prevalen di seluruh dunia, yang ditandai dengan pengurangan cadangan besi yang mengganggu sintesis hemoglobin. Kondisi ini menyebabkan penurunan kapasitas kerja, gangguan kognitif, dan peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas, terutama di kalangan anak-anak, remaja, dan wanita hamil (Gardner et al., 2023).

Peran Besi dalam Tubuh Manusia

Besi adalah mineral esensial yang memainkan peran kritis dalam berbagai proses fisiologis dalam tubuh manusia. Sebagian besar besi ditemukan dalam hemoglobin, sebuah protein dalam sel darah merah yang bertanggung jawab untuk mengikat dan mengangkut oksigen dari paru-paru ke seluruh jaringan. Besi juga memiliki peran penting dalam metabolisme energi karena berpartisipasi dalam enzim rantai transport elektron mitokondria yang menghasilkan adenosin trifosfat (ATP), sumber energi utama untuk fungsi seluler. Selain itu, tubuh menyimpan besi dalam bentuk ferritin, terutama di hati dan sumsum tulang (Piskin et al., 2022). Keseimbangan asupan besi diatur melalui mekanisme penyerapan usus yang dipengaruhi oleh hormon hepcidin (Nemeth & Ganz, 2023). Besi juga penting untuk fungsi kekebalan tubuh, pertumbuhan, dan perkembangan otak, karena

berkontribusi pada sintesis neurotransmitter dan mielinisasi saraf. Selama kehamilan, kebutuhan besi meningkat secara signifikan untuk mendukung perluasan volume darah ibu, pertumbuhan plasenta, dan perkembangan janin. Akibatnya, kekurangan besi selama periode ini dapat mengakibatkan suatu hal yang serius seperti anemia, kelahiran prematur, dan gangguan pertumbuhan serta perkembangan anak. Oleh karena itu, besi tidak hanya berfungsi sebagai transporter oksigen, tetapi juga sebagai komponen dasar yang mendukung produksi energi, kekebalan tubuh, pertumbuhan, dan kesehatan neurologis (Charlebois & Pantopoulos, 2023).

Peran Asam Askorbat yang Mendukung

Vitamin C (asam askorbat) memiliki peran ganda dalam tubuh, berfungsi sebagai *antioksidan* dan *pro-oksidan*. Sebagai antioksidan yang kuat, vitamin C bekerja dengan menangkap dan menetralkan radikal bebas atau spesies oksigen reaktif (ROS), sehingga melindungi DNA, lipid, dan protein dari kerusakan oksidatif. Mekanisme perlindungan ini sangat penting dalam mencegah mutasi seluler yang dapat menyebabkan penuaan dini dan perkembangan kanker. Selain itu, vitamin C berfungsi sebagai kofaktor enzim dalam berbagai proses biokimia, termasuk sintesis kolagen, karnitin, dan neurotransmitter, serta mendukung fungsi kekebalan tubuh dengan meningkatkan fagositosis, proliferasi limfosit, dan modifikasi sitokin. Pada konsentrasi tinggi dan dalam kondisi tertentu seperti di hadapan ion logam transisi seperti Fe^{2+} , vitamin C dapat bertindak sebagai pro-oksidan dengan menghasilkan

hidrogen peroksida (H_2O_2). Mekanisme ini dapat memberikan efek sitotoksik pada sel kanker, dan oleh karena itu, vitamin C dosis tinggi saat ini sedang diselidiki sebagai terapi tambahan dalam onkologi (Kaźmierczak-Barańska et al., 2020). Selain itu, vitamin C memainkan peran kunci dalam metabolisme besi dan kesehatan sel darah merah. Ini memfasilitasi pengurangan besi ferrik (Fe^{3+}) menjadi bentuk ferrous (Fe^{2+}) di usus kecil, sehingga meningkatkan penyerapan melalui transporter logam divalen 1 (DMT1). Akibatnya, vitamin C meningkatkan bioavailabilitas besi non-heme dari sumber makanan. Besi yang diserap kemudian dipindahkan ke dalam aliran darah, terikat pada transferrin, dan didistribusikan ke berbagai jaringan, termasuk sumsum tulang, untuk mendukung eritropoiesis (pembentukan sel darah merah). Selain itu, vitamin C memiliki peran langsung dalam menjaga integritas sel darah merah. Eritrosit mengambil vitamin C dalam bentuk teroksidasi, dehidroaskorbat (DHA), dan mengurangnya kembali menjadi askorbat dengan bantuan glutathione, sehingga menghasilkan cadangan elektron intraseluler yang tinggi. Mekanisme ini menjaga kapasitas redoks eritrosit, melindungi membran sel dari kerusakan yang disebabkan oleh stres oksidatif, mencegah hemolisis, dan bahkan membantu dalam regenerasi vitamin E sebagai antioksidan tambahan (Pan et al., 2024).

Fortifikasi sebagai Intervensi Gizi

Fortifikasi pangan adalah strategi kesehatan masyarakat yang melibatkan penambahan vitamin dan mineral esensial ke dalam makanan pokok atau produk yang sering dikonsumsi seperti garam, tepung, beras, minyak, atau susu. Saat ini, dunia menghadapi tantangan

kesehatan masyarakat global yang memengaruhi berbagai aspek kehidupan. Kekurangan mikronutrien terjadi ketika asupan nutrisi esensial tidak memadai, sering kali tidak terdeteksi seiring waktu. Fortifikasi pangan terutama diterapkan untuk mengatasi kondisi seperti anemia defisiensi besi, kekurangan yodium, kekurangan vitamin A, kekurangan zinc, dan kekurangan folat. Intervensi ini telah terbukti efektif dalam mengurangi prevalensi penyakit terkait gizi, misalnya garam yang diperkaya yodium telah secara signifikan menurunkan kejadian gondok dan minyak goreng yang diperkaya vitamin A telah berkontribusi dalam menurunkan angka kebutaan anak. Berbagai metode fortifikasi telah dikembangkan, termasuk fortifikasi massal makanan pokok, fortifikasi terarah untuk populasi rentan seperti ibu hamil dan anak-anak, fortifikasi yang digerakkan pasar oleh industri pangan, dan bahkan biofortifikasi tanaman serta inovasi berbasis nanoteknologi untuk meningkatkan stabilitas dan penyerapan nutrisi (Ashraf, 2025).

Ferrous Fumarate dan Ascorbic Acid sebagai Agen Sinergis dalam Fortifikasi Besi

Ferrous fumarate adalah senyawa ferrous (Fe^{2+}) yang banyak digunakan dalam fortifikasi pangan karena kandungan besinya yang tinggi dan stabilitasnya yang baik dalam produk makanan olahan. Senyawa ini memiliki bioavailabilitas yang sebanding dengan ferrous sulfate, tetapi dengan sedikit perubahan sensorik dalam makanan berbasis sereal dan produk fermentasi seperti tempeh (Hurrell, 2022). Bioavailabilitas besi non-heme dari ferrous fumarate dapat dipengaruhi oleh status

gizi individu dan komposisi dietnya sehingga penambahan senyawa yang meningkatkan penyerapan besi sering kali diperlukan (Sulaiman et al., 2021). Asam askorbat (vitamin C) diketahui sebagai *enhancer* yang kuat dalam penyerapan besi non-heme karena ia mengurangi besi ferrik (Fe^{3+}) menjadi besi ferrous (Fe^{2+}), yang lebih mudah diserap oleh tubuh (Sulaiman et al., 2021). Kombinasi ferrous fumarate dan ascorbic acid dalam fortifikasi pangan telah terbukti efektif dalam mencegah dan meningkatkan anemia defisiensi besi (IDA). Studi sebelumnya menunjukkan bahwa rasio molar sekitar 2:1 antara asam askorbat dan besi mengoptimalkan penyerapan besi, terutama dalam makanan yang mengandung penghambat penyerapan besi (Lynch & Stoltzfus, 2003). Dengan formulasi yang tepat, penggunaan ferrous fumarate dan ascorbic acid sebagai kendaraan fortifikasi mewakili strategi yang efisien dan aman untuk meningkatkan status besi, khususnya di kalangan anak-anak dan remaja.

Eksplorasi Media Baru untuk Fortifikasi Besi

Puding adalah produk makanan semi-padat yang sangat disukai anak-anak karena teksturnya yang lembut, rasa manis, dan kemudahan dalam mengonsumsinya. Karakteristik ini menjadikannya media potensial untuk fortifikasi nutrisi dan komponen bioaktif. Sebuah studi yang dilakukan di Polandia menunjukkan bahwa anak-anak lebih menyukai puding dengan rasa sangat manis (sekitar 63%) dibandingkan dengan orang dewasa (43%), menekankan bahwa profil rasa manis jauh lebih menarik bagi anak-anak (Sobek & Dąbrowski, 2022). Beberapa studi lain juga menunjukkan pengembangan puding yang berhasil diperkaya

dengan bahan lokal atau difortifikasi dengan nutrisi untuk membantu mencegah anemia. Azis et al (2025) menyelidiki puding yogurt yang diperkaya dengan ekstrak daun moringa dan menemukan bahwa produk tersebut mengandung besi dan diterima secara organoleptik, menunjukkan potensi sebagai sumber makanan alternatif bagi individu dengan anemia. Penelitian oleh Panji Nugroho et al (2024) mengembangkan puding yang terbuat dari moringa dan jeruk, menunjukkan bahwa kombinasi ini meningkatkan kandungan besi dan vitamin C serta diterima dengan baik dalam evaluasi sensorik. Demikian pula, (Octavia & Harlan, 2021) menggunakan puding susu kedelai-pisang sebagai intervensi untuk gadis remaja dengan anemia. Hasil intervensi menunjukkan peningkatan kadar hemoglobin setelah mengonsumsi puding, membuktikan bahwa puding dapat berfungsi tidak hanya sebagai kendaraan fortifikasi tetapi juga sebagai intervensi gizi praktis bagi kelompok yang berisiko. Sementara itu, (Handayani et al., 2023) melaporkan bahwa makanan berbasis jelly yang diperkaya dengan ferrous gluconate, ascorbic acid, dan folic acid melalui teknik mikroenkapsulasi menunjukkan peningkatan signifikan dalam bioavailabilitas besi in vitro, memperkuat bahwa makanan penutup bertekstur lembut seperti puding dapat berfungsi sebagai kendaraan efektif untuk fortifikasi mineral. Secara keseluruhan, bukti ini menunjukkan bahwa puding memiliki beberapa keuntungan sebagai media fortifikasi; diterima dengan baik, rasa manisnya menarik bagi anak-anak, dapat diperkaya dengan berbagai komponen nutrisi (besi, vitamin C,

protein nabati, probiotik), dan memiliki potensi besar dalam program-program yang bertujuan untuk pencegahan dan perbaikan anemia (Sobek & Dąbrowski, 2022; Hariadi et al., 2022; Muthmainah, 2024; Octavia & Harlan, 2021; Handayani et al., 2023).

METODE

Tinjauan sistematis ini dilakukan mengikuti panduan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). Bagan Alur PRISMA tersedia di Lampiran 1. Pertanyaan ulasan dibingkai menggunakan format PICO: Populasi (anak-anak); Intervensi (fortifikasi makanan yang mengandung fumarat besi saja atau dalam beberapa formulasi mikronutrien); Perbandingan (makanan yang tidak diperkaya atau kontrol / perawatan standar); Hasil (hemoglobin, feritin). Proses peninjauan (pencarian, seleksi, ekstraksi, dan analisis) dilakukan antara 29 Agustus 2025 hingga 19 Oktober 2025.

Kriteria Inklusi

Kami memasukkan uji coba terkontrol acak (RCT) buta atau label terbuka yang: (1) mendaftarkan anak-anak (setiap pengaturan/kelompok usia yang melibatkan anak-anak sebagai semua atau sebagian dari populasi penelitian mereka, tanpa memandang jenis kelamin atau status gizi dasar, dan dilakukan di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah atau negara-negara berpenghasilan menengah ke atas); (2) Besi fumarat yang diberikan baik sendiri atau sebagai bagian dari makanan yang diperkaya mikronutrien ganda (MMN) di mana produk yang diperkaya dikirim melalui kendaraan

makanan termasuk makanan pendamping, minuman, makanan ringan, makanan penutup atau bubuk disertakan; (3) membandingkan kelompok yang menerima fortifikasi besi fumarat besi dengan kontrol yang tidak diperkaya (atau plasebo); dan (4) melaporkan setidaknya satu hasil yang menarik (perubahan Hb dan/atau feritin, prevalensi anemia, defisiensi besi, atau IDA). Intervensi harus disampaikan melalui makanan yang diperkaya (bukan tablet zat besi oral yang berdiri sendiri). Durasi intervensi minimum adalah 4 minggu. Hanya artikel yang diterbitkan dalam bahasa Inggris, tersedia dalam format teks lengkap, dan dilakukan dengan persetujuan etis dan persetujuan berdasarkan informasi (ditandai dengan pendaftaran uji klinis) yang dianggap memenuhi syarat untuk dianalisis.

Kriteria Eksklusi

Kami mengecualikan abstrak konferensi tanpa teks lengkap, tesis/disertasi, tinjauan (sistematis atau naratif), teks lengkap non-akses terbuka yang tidak dapat diperoleh dan studi pada populasi dengan komorbiditas kritis (misalnya, penyakit kronis berat). Karena malaria dan penyebab infeksi lainnya dapat mengacaukan interpretasi etiologi anemia, uji coba di mana malaria lazim dan tidak diukur/dikendalikan dikecualikan; Studi yang mengukur malaria dan menerapkan skrining/pengobatan yang tepat atau analisis yang disesuaikan memenuhi syarat.

Strategi Pencarian Literatur

Kami mencari PubMed/MEDLINE, Scopus, ScienceDirect, dan Cochrane Central Register of Controlled Trials untuk artikel yang diterbitkan dari Oktober 2015 hingga Oktober

2025. Kumpulan lengkap istilah pencarian disediakan dalam Tabel 1.

Proses Seleksi, Ekstraksi, dan Analisis

Hasil pencarian diimpor ke Rayyan untuk menghapus duplikat dan penyaringan. Dua pengulas secara independen menyaring judul dan abstrak untuk potensi kelayakan. Teks lengkap diambil untuk catatan yang lulus penyaringan judul/abstrak dan dinilai secara independen oleh dua peninjau yang sama terhadap kriteria inklusi/pengecualian. Perbedaan pada tahap apa pun diselesaikan dengan diskusi, dan penilaian risiko bias dikonsultasikan dengan peninjau ketiga. Proses seleksi studi dirangkum dalam diagram alur PRISMA (Lampiran 1).

Meja 1. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian database

Basis data	Kata kunci	Hasil
Cochrane	((("iron fortification") OR ("iron" AND "fortification")	436
Pubmed	OR ("iron fortified") OR ("iron" AND "fortified"))	1.057
Science Direct	AND (("anemia" AND "iron deficiency") OR ("iron deficiency anemia"))	4.473
Scopus		9.831

“..” memastikan penggunaan kata secara spesifik dalam hasil pencarian

HASIL DAN DISKUSI

Sebanyak delapan studi tersedia di Lampiran 3 dengan tabel risiko di Lampiran 2. Masing-masing diperiksa sehubungan dengan kemanjuran fortifikasi fumarat besi (FF), baik sendiri atau selain asam askorbat (AA), pada hasil status hematologis dan zat besi. Terlepas dari perbedaan dalam konteks geografis dan populasi, penelitian secara konsisten mengevaluasi hemoglobin (Hb) dan feritin sebagai titik akhir utama, dengan beberapa juga melaporkan perubahan prevalensi anemia.

Bersama-sama, temuan ini menunjukkan bagaimana bentuk zat besi yang digunakan dan penambahan asam askorbat, di samping metode pengiriman dan kepatuhan program, dapat memengaruhi efektivitas biologis fortifikasi zat besi.

Uji coba acak yang dilakukan di Ghana mengevaluasi pendekatan fortifikasi rumah menggunakan bubuk mikronutrien ganda (MNP) yang mengandung 12,5 mg fumarat besi dan 30 mg asam askorbat. Setelah intervensi, anak-anak dalam kelompok MNP menunjukkan kadar feritin serum yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang berada di kelompok plasebo. Intervensi MNP juga menyebabkan pengurangan kemungkinan anemia dan kekurangan zat besi, meskipun perbedaan kadar Hemoglobin pada garis akhir tidak signifikan secara statistik. Pola yang berbeda diamati dalam uji coba prasekolah India yang dilakukan di Telangana, yang menguji strategi fortifikasi makanan sekolah menggunakan MNP yang terdiri dari fumarat besi yang dienkapsulasi (13 mg Fe) dan 20 mg vitamin C. Selama delapan bulan, anak-anak yang mengonsumsi makanan yang diperkaya mengalami peningkatan substansial dalam hemoglobin dari 10,9 menjadi 12,1 g / dL, dibandingkan dengan peningkatan yang lebih kecil pada kelompok plasebo dari 10,9 menjadi 11,2 g / dL. Feritin serum meningkat sebesar 5,1 µg/L di antara penerima MNP sementara menurun dalam kontrol, dan penurunan yang signifikan dicatat dalam prevalensi anemia, defisiensi besi, dan anemia defisiensi besi. Temuan berikutnya dilaporkan dari Brasil, di mana percobaan berbasis komunitas

membandingkan MNP yang mengandung fumarat besi yang dienkapsulasi (10 mg Fe) ditambah 30 mg asam askorbat dengan suplemen besi sulfat ditambah asam folat pada anak kecil. Kedua intervensi meningkatkan kadar Hb dan feritin, dan prevalensi anemia turun secara nyata pada kedua kelompok dari sekitar 15% menjadi hampir kurang dari 2% setelah 15 minggu. Meskipun perbedaan antar-kelompok keduanya membaik, keunggulan numerik dalam kenaikan Hb dan feritin di antara penerima MNP menunjukkan bahwa fortifikasi fumarat besi berkinerja sebanding dengan suplementasi besi sulfat standar dalam meningkatkan status zat besi. Bukti lebih lanjut dari Meksiko menggabungkan asam askorbat dalam studi multi lengan yang membandingkan formulasi makanan yang diperkaya, sirup, dan MNP yang masing-masing memberikan 10 mg Fe dan 50 mg vitamin C. Setelah empat bulan, kenaikan Hb hanya diamati pada kelompok MNP (+5,5 g/L), disertai dengan penurunan prevalensi anemia dari 44,2% menjadi 26,8%. Tingkat feritin pada tindak lanjut lebih tinggi untuk kelompok MNP dan sirup dibandingkan dengan kelompok makanan yang diperkaya. Sementara penelitian sebelumnya memasukkan asam askorbat sebagai ko-fortificant, yang lain menilai fumarat besi secara independen. Di Kamerun, bayi yang menerima sereal berbasis gandum yang diperkaya dengan 7,5 mg Fe sebagai fumarat besi (dua porsi harian) menunjukkan Hb garis akhir yang lebih tinggi (10,0 vs. 9,7 g / dL) dan feritin (16,1 vs. 9,5 µg / L) dibandingkan dengan mereka yang mengonsumsi sereal yang tidak diperkaya. Prevalensi anemia menurun sebesar 34% pada kelompok yang diperkaya versus 15% di antara

kontrol. Sebaliknya, bukti dari Nepal memberikan wawasan tentang implementasi dunia nyata. Rumah tangga yang menerima MNP yang mengandung 10 mg Fe sebagai fumarat besi yang dienkapsulasi dan 30 mg asam askorbat menghasilkan peningkatan Hb yang tidak signifikan (perbedaan dalam perbedaan +4,1 g/L vs. kontrol) dan tetapi masih menunjukkan pengurangan kecil dalam prevalensi anemia (-11,9 poin persentase). Temuan populasi yang lebih luas dari India (Punjab) memperluas penilaian ke orang dewasa melalui garam yang diperkaya lima kali lipat yang mengandung fumarat besi enkapsulasi (eFF-QFS). Selama periode satu tahun, tidak ada perbedaan yang signifikan dalam Hb di antara lengan intervensi, meskipun tren peningkatan feritin diamati pada enam bulan untuk garam yang diperkaya Fumarat Besi. Perubahan ini tidak dipertahankan selama dua belas bulan, menunjukkan bahwa kemanjuran fortifikasi dalam pengiriman berbasis pokok sangat bergantung pada stabilitas dosis dan paparan berkelanjutan. Ketika disintesis di semua penelitian, beberapa pola muncul. Uji coba di mana fumarat besi diberikan bersama dengan asam askorbat menunjukkan peningkatan hemoglobin dan, dalam beberapa kasus, peningkatan feritin atau penurunan prevalensi anemia. Sebaliknya, formulasi tanpa asam askorbat (sereal Kamerun; Uji coba garam India) menghasilkan hasil yang lebih bervariasi, dengan fortifikasi sereal terbukti efektif tetapi pengiriman berbasis garam menunjukkan dampak terbatas yang membutuhkan frekuensi konsumsi yang lebih tinggi. Selain itu, kesamaan respons antara

intervensi fumarat besi dan besi sulfat menggarisbawahi bahwa fortifikasi berbasis fumarat adalah alternatif yang layak untuk bentuk besi yang lebih larut tetapi kurang stabil secara organoleptik. Secara kolektif, bukti dari tinjauan ini pada uji coba menegaskan bahwa fortifikasi fumarat besi, bahkan ketika dikombinasikan dengan asam askorbat, dapat meningkatkan status zat besi dan mengurangi anemia dalam berbagai pengaturan populasi. Namun, besarnya respons tergantung pada karakteristik formulasi dan kesetiaan implementasi. Temuan kami menunjukkan bahwa mengoptimalkan jenis kendaraan, pasangan nutrisi ko, dan kepatuhan pengiriman sangat penting untuk memaksimalkan kepatuhan dan keberlanjutan jangka panjang strategi fortifikasi besi.

KESIMPULAN

Tinjauan sistematis ini memberikan bukti kuat untuk efektivitas fumarat besi sebagai pilihan yang layak untuk fortifikasi zat besi, bahkan ketika dikombinasikan dengan asam askorbat untuk meningkatkan bioavailabilitas. Studi yang ditinjau menunjukkan bahwa fortifier berbasis Ferrous Fumarat, baik yang dimasukkan ke dalam beberapa mikronutrien atau produk makanan seperti sereal bayi dan makanan manis, dapat meningkatkan kadar hemoglobin, simpanan feritin, dan prevalensi anemia di berbagai populasi, terutama pada anak-anak. Namun, dampak fortifier ini dimodulasi oleh beberapa faktor, termasuk kendaraan pengiriman, kepatuhan, dan keberadaan co-nutrisi seperti vitamin C. Mengingat variabilitas respons di berbagai strategi fortifikasi, tinjauan

ini merekomendasikan eksplorasi lebih lanjut dari kendaraan fortifikasi baru untuk meningkatkan kepatuhan terutama yang diterima secara luas dan dikonsumsi oleh anak-anak. Salah satu jalan yang menjanjikan adalah penggunaan makanan manis, seperti puding, sebagai kendaraan yang diperkaya besi. Makanan ini tidak hanya enak tetapi juga memiliki kemungkinan besar untuk dikonsumsi secara teratur, sehingga meningkatkan tingkat kepatuhan dan memaksimalkan manfaat fortifikasi. Selain itu, ulasan ini menekankan pentingnya fortifikasi multivitamin, yang melampaui pencegahan anemia defisiensi besi. Fortifier yang menggabungkan zat besi dengan nutrisi penting lainnya dapat memberikan solusi yang lebih holistik untuk meningkatkan kesehatan anak-anak, mengurangi kekurangan zat besi dasar, dan aspek pertumbuhan dan perkembangan. Dengan mengatasi tidak hanya anemia, tetapi juga spektrum kekurangan terkait zat besi yang lebih luas, pendekatan semacam itu dapat menawarkan sarana komprehensif untuk mempromosikan kesehatan dan perkembangan anak secara keseluruhan.

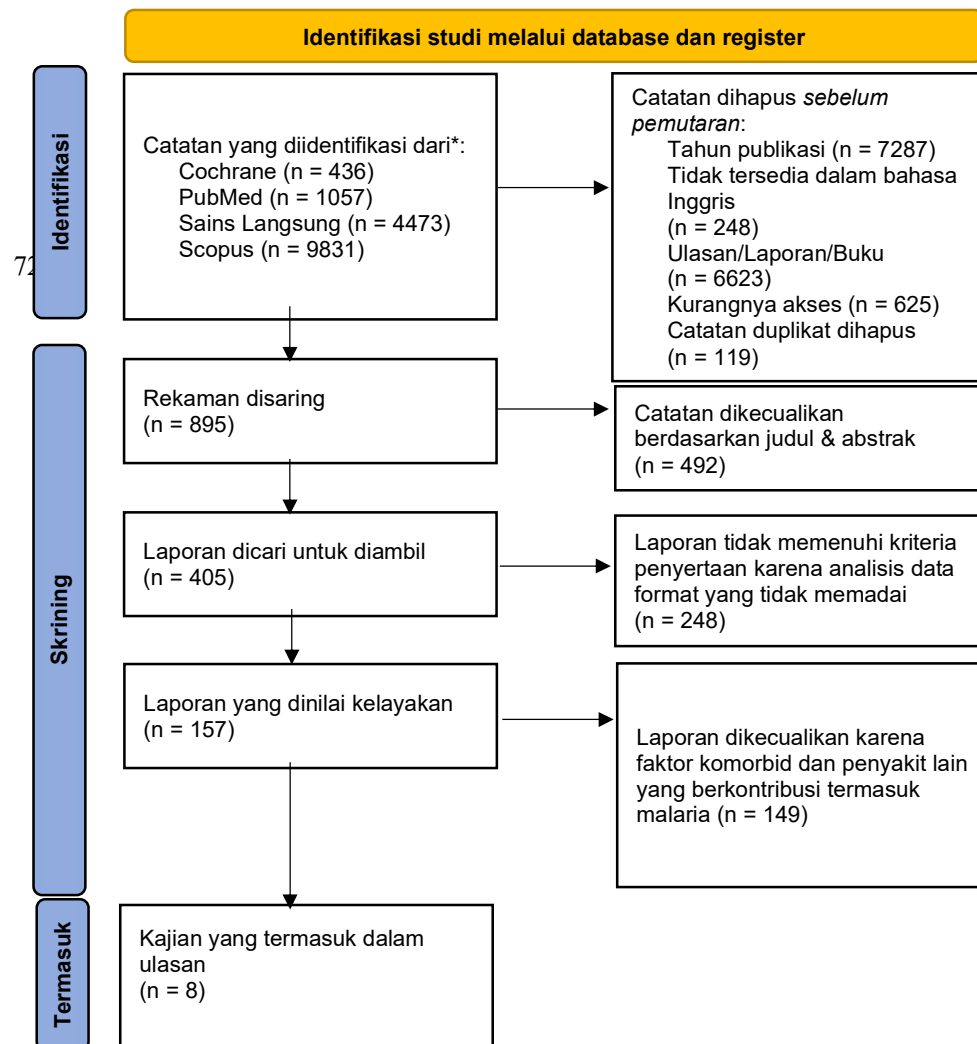
REFERENSI

- Ashraf, S. A. (2025). Food fortification as a sustainable global strategy to mitigate micronutrient deficiencies and improve public health. In *Discover Food* (Vol. 5, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1007/s44187-025-00512-5>
- Azis, R., Wulan Lestari, J., & Sri Puspaningsih, E. (2025). Fortification of Yogurt with Moringa Leaf Extract (*Moringa oleifera*) on Quality and Quality as a Functional Food: A Review. In *International Journal of Sustainable Social Culture* (Vol. 2, Issue 1). <https://doi.org/10.71131>
- Charlebois, E., & Pantopoulos, K. (2023). Nutritional Aspects of Iron in Health and Disease. In *Nutrients* (Vol. 15, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu15112441>
- Deng, J., Ramelli, L., Li, P. Y., Eshaghpour, A., Li, A., Schuenemann, G., & Crowther, M. A. (2024). Efficacy of vitamin C with Fe supplementation in patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. In *Blood Vessels, Thrombosis and Hemostasis* (Vol. 1, Issue 4). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bvth.2024.100023>
- Estruch, R., Lamuela-Raventós, R. M., & Ros, E. (2023). To eat or not to eat red meat? Artificial intelligence should help us to find the answer. In *European Heart Journal* (Vol. 44, Issue 28, pp. 2636–2638). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad394>
- Gardner, W. M., Razo, C., McHugh, T. A., Hagins, H., Vilchis-Tella, V. M., Hennessy, C., Taylor, H. J., Perumal, N., Fuller, K., Cercy, K. M., Zoeckler, L. Z., Chen, C. S., Lim, S. S., Aali, A., Abate, K. H., Abd-Elsalam, S., Abdurehman, A. M., Abebe, G., Abidi, H., ... Kassebaum, N. J. (2023). Prevalence, years lived with disability, and trends in anaemia burden by severity and cause, 1990–2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Haematology*, 10(9), e713–e734. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00160-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00160-6)
- Hamad, A., & Singh, P. (2025). Boosting nutritional value: the role of iron fortification in meat and meat products. In *BioMetals* (Vol. 38, Issue 2, pp. 337–355). Springer Science and Business Media B.V. <https://doi.org/10.1007/s10534-024-00659-1>
- Handayani, N. A., Mulia, K., Kartohardjono, S., & Krisanti, E. A. (2023). Fortifying jelly foods with microencapsulated anti-anaemic compounds, ferrous gluconate, ascorbic acid and folic acid. *Journal of Food Science and Technology*, 60(1), 147–159. <https://doi.org/10.1007/s13197-022-05599-7>
- Hariadi, H., Riset dan Inovasi Nasional, B., Kunci, K., Kelor, D., & Besi, Z. (n.d.). Analisis Kandungan Zat Besi dan Sifat

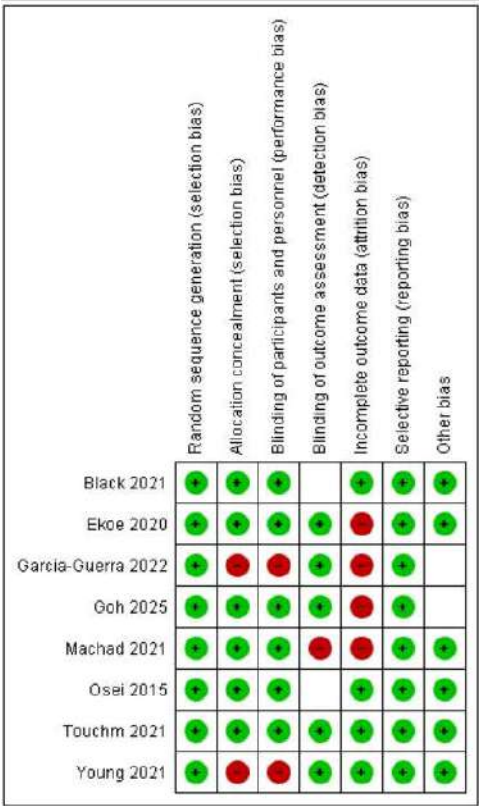
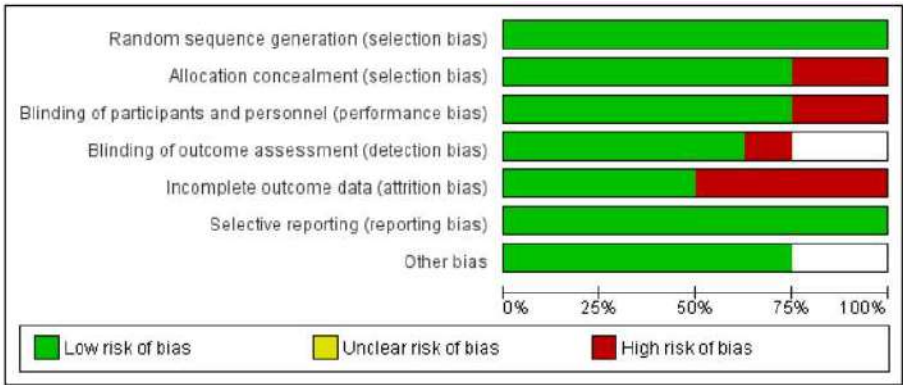
- Organoleptik Puding Yogurt Daun Kelor Sebagai Makanan Alternatif Penderita Anemia Analysis of Iron Content and Organoleptic Properties of Yogurt Pudding Moringa Leaves as Alternative Food for Anemia Sufferers. *Open Science and Technology*, 02(01), 2776–169. <https://opscitech.com/journal>
- Hurrell, R. F. (2022). Ensuring the Efficacious Iron Fortification of Foods: A Tale of Two Barriers. In *Nutrients* (Vol. 14, Issue 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu14081609>
- Karomah, U., Dewi, N. M. P. K., & Putri, L. P. (2024). Effectiveness of Food Fortification to Anemia in Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis: Efektivitas Fortifikasi Pangan terhadap Kadar Hemoglobin pada Remaja: Tinjauan Sistematis dan Meta-Analysis. *Amerta Nutrition*, 8(3SP), 466–477. <https://doi.org/10.20473/amnt.v8i3SP.2024.466-477>
- Kaur, N., Agarwal, A., & Sabharwal, M. (2022). Food fortification strategies to deliver nutrients for the management of iron deficiency anaemia. In *Current Research in Food Science* (Vol. 5, pp. 2094–2107). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2022.10.020>
- Kaźmierczak-Barańska, J., Boguszevska, K., Adamus-Grabicka, A., & Karwowski, B. T. (2020). Two faces of vitamin c—antioxidative and pro-oxidative agent. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 5). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu12051501>
- Kebijakan Pembangunan, B., Kementerian, K., & Ri, K. (n.d.). DALAM ANGKA TIM PENYUSUN SKI 2023 DALAM ANGKA KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA.
- Kristanti, D., & Herminiati, A. (2019). Physicochemical properties of pudding powder as a complementary food fortified with the essential mineral. *AIP Conference Proceedings*, 2175. <https://doi.org/10.1063/1.5134617>
- Kumar, A., Sharma, E., Marley, A., Samaan, M. A., & Brookes, M. J. (2022). Iron deficiency anaemia: Pathophysiology, assessment, practical management. In *BMJ Open Gastroenterology* (Vol. 9, Issue 1). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000759>
- Lynch, S. R., & Stoltzfus, R. J. (2003). Iron and Ascorbic Acid: Proposed Fortification Levels and Recommended Iron Compounds. *The Journal of Nutrition*, 133(9), 2978S–2984S. <https://doi.org/10.1093/jn/133.9.2978S>
- Muthmainah, A. (2024). Formulasi Puding Daun Kelor dan Jeruk sebagai Upaya Pencegahan Anemia pada Wanita Usia Subur. *Jurnal Ilmiah Gizi Dan Kesehatan (JIGK)*, 6(01), 38–48.
- Nemeth, E., & Ganz, T. (2023). Hcpacidin and Iron in Health and Disease. In *Annual Review of Medicine* (Vol. 74, pp. 261–277). Annual Reviews Inc. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-043021-032816>
- Octavia, L., & Harlan, J. (2021). Supplementation and fortification program in eradicating micronutrient deficiencies in Indonesia. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*. <https://doi.org/10.20885/jkki.vol12.iss3.art11>
- Pan, X., Köberle, M., & Ghashghaeinia, M. (2024). Vitamin C-Dependent Uptake of Non-Heme Iron by Enterocytes, Its Impact on Erythropoiesis and Redox Capacity of Human Erythrocytes. In *Antioxidants* (Vol. 13, Issue 8). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/antiox13080968>
- Panji Nugroho, P., Issa Mahendra, O., & Maulana Shidqi, A. (2024). Universitas Alma Ata Yogyakarta 4,12 Faculty of Health Sciences. Daerah Istimewa Yogyakarta, 3(3), 122–126. <https://doi.org/10.32832/amk>
- Piskin, E., Cianciosi, D., Gulec, S., Tomas, M., & Capanoglu, E. (2022). Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods. In *ACS Omega* (Vol. 7, Issue 24, pp. 20441–20456). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01833>
- Sobek, G., & Dąbrowski, M. (2022). The importance of the taste preferences and sensitivity of mothers and their children in the aspect of excessive body weight of children. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1031884>

Sulaiman, N., et al. 2021. Effect of ascorbic acid on non-heme iron absorption in plant-based foods. *Journal of Food Science*, 86(5), pp.2100–2108. [Accessed 1 Oct. 2025].

Lampiran 1.



Lampiran 2.



Lampiran 3.

No.	Penulis, Tahun	Negara	Desain studi	Populasi	Intervensi	Media	Jumlah besi	Frekuensi	Hasil	Resiko Bias
1.	<u>García-Guerra et al., 2022</u>	Mexico	<i>Cluster randomized controlled trial</i>	N = 352 (6-12 bulan)	Ferrous Fumarate	Micronutrient Powder	10 mg	6 days a weeks for 4 months	Baseline Hb: 110.2 g/L Fr: 22.3 µg/L Endline Hb: 115.6 g/L Fr: 25.7 µg/L	Intermediate Risk
2.	<u>Touchm et al., 2021</u>	Ghana	<i>Double-blind cluster randomized trial</i>	- Kelompok Intervensi = 967 - Kelompok Kontrol = 991 - Anak usia 6-35 Bula	1) Intervention : elemental iron (12.5 mg) in microencapsulated ferrous fumarate, vitamin A (400 µg), ascorbic acid (30 mg) and zinc (5 mg) 2) Placebo : Tanpa Iron	Micronutrient powder	12,5 mg	Every day, 5 month	Hb Baseline: Iron Group= 10,29 g/dL Non-Iron Group= 10,29 g/dL Endline: Iron Group= 9,65 g/dL Non-Iron Group= 9,31 g/dL Anemia Baseline: Iron Group: 36,84% Non-Iron Group: 35,66% Endline: Iron Group= 55,52% Non Iron Group= 62,63% Iron Deficiency Anemia Baseline: Iron Group= 18,25% Non Iron Group= 17,90% Endline: Iron Group= 9,53% Non Iron Group= 17,35% Ferritin Baseline: Iron Group= 86,99 µg/L	High Risk

										Non Iron Group= 72,05 µg/L Endline: Iron Group= 173,24 µg/L Non Iron Group: 147,80µg/L	
3.	<u>Ekoe et al, 2020</u>	Africa, east cameroon	Double blind cluster randomized controlled trial	N = 366 (18-59 bulan)	Ferrous Fumarate	Cereal	7.5 mg	2 servings per day (50 g in the morning + 50 g in the afternoon), twice daily for 6 months.	Baseline Hb 9.11 ± 1.20 g/L Fr 16.57 ± 11.38 µg/L 6 month Hb 10.00 ± 1.80 g/L Fr 19.28 ± 6.76 µg/L	Intermediate Risk	
4.	<u>Black et al, 2021</u>	India	Double-masked, cluster-randomized controlled trial	N= 321 anak dari 22 sekolah	1) Intervention: 13 mg iron (encapsulated ferrous fumarate), powder 5 mg zinc, 20 µg folic acid, 150 µg vitamin A, 20 mg vitamin C, 0.5 µg vitamin B-12, and 0.5 mg riboflavin 2) Placebo: 0.5 mg riboflavin	Micronutrient	13 mg iron	6 days per week for 8 months.	Hb Baseline: MNP= 10,9 g/dL Placebo= 10,9 g/dL Endline: MNP= 12,1 g/dL Placebo= 11,2 g/dL Ferritin Baseline: MNP= 19,5 µg/L Placebo= 15,8 µg/L Endline: MNP= 24,6 µg/L Placebo= 14,3 µg/L		
5.	<u>Machado et al, 2021</u>	Brazil	Single blind cluster randomized trial	N = 205 (6-42 bulan)	10 mg encapsulated ferrous fumarate, 400 g retinol acetate, 5 g colecaciferol, 5 mg alpha-tocopherol acetate, 30 mg ascorbic acid, 0.5 mg thiamine nitrate, riboflavin and pyridoxine hydrochloride, 6 mg niacinamide, 0.9 g cyanocobalamin, 150 g folic acid, 4.1 mg zinc gluconate, 560 g copper gluconate 17 g sodium	Micronutrient powder	10 mg	5 days per week till 6 months	Baseline Hb 11.68 g/dl Fr 25.97 ng/mL Endline Hb 12.90 g/dl Fr 35.60 ng/mL	Low risk	

				selenium and 90 g potassium iodide						
6.	<u>Young et al, 2021</u>	India	<i>Open label randomised control trial</i>	N = 4360 (6-18 bulan)	ferrous fumarate, 5 mg zinc (zinc gluconate), 0.16 mg folic acid, 0.3 mg vitamin A (vitamin A acetate), 30 mg vitamin C (ascorbic acid), 0.9 µg vitamin B-12, and 90 µg iodine, coated in a maltodextrin base	Micronutrient Powder	12.5 mg	one sachet per day for a month up to 12 months	Baseline Hb 9.9 Endline Hb 10.1 g/dl	Intermediate g/dl Risk
7.	<u>Goh et al, 2025</u>	Punjab, India	<i>A double-blind, randomized, controlled, community-based trial</i>	N= 998 Iodized Salt=332 eFePP-QFS = 333 eFF-QFS= 332	1) QFS with iron as Salt encapsulated ferrous fumarate, zinc, vitamin B12, folic acid, and iodine (eFF-QFS) 2) QFS with the same micronutrients, but iron as encapsulated ferric pyrophosphate plus ethylenediaminetetraacetic acid (eFePP-QFS) 3) iodized salt		1.3 mg/g of salt	of 6-12 month	Hb Baseline: Iodized Salt= 12.0 g/dL eFePP-QFS= 11.9 g/dL eFF-QFS: 11.9 g/dL Endline: Iodized Salt= 12.1 g/dL eFePP-QFS= 12.0 g/dL eFF-QFS: 12.1 g/dL Ferritin Baseline: Iodized Salt= 12.9 µg/L eFePP-QFS= 10.6 µg/L eFF-QFS: 11.7 µg/L Endline: Iodized Salt= 16.9 µg/L eFePP-QFS= 16.4 µg/L eFF-QFS: 20.3 µg/L Anemia (<12 g/dL) Baseline: Iodized Salt= 151 eFePP-QFS= 167 eFF-QFS: 160 Endline: Iodized Salt= 83	

IMSCOB 2025

**Islamic Medicine Scientific
Competition and Seminar
Collaboration**

Literature Review

**Electrochemical Skin
Conductance dalam
Deteksi Dini Diabetic
Neuropathy: Harapan
Baru untuk Pencegahan
Diabetic Foot Ulcer**

**Nurqalbi Putri Mulyani
Sandri Nabilah Esafiano
Andi Nayla Fadal**

Finalist

IMSCOB I 2025

Electrochemical Skin Conductance dalam Deteksi Dini Diabetic Neuropathy: Harapan Baru untuk Pencegahan Diabetic Foot Ulcer

Sebuah Tinjauan Literatur Mengenai Akurasi, Kelebihan, Perbandingan dengan metode lainnya, dan Keterbatasan ESC

Nurqalbi Putri Mulyani¹, Andi Nayla Fadal², Sandri Nabilah Esafiano³

Abstrak

Latar belakang *Diabetic foot ulcer* (DFU) merupakan komplikasi kronis diabetes melitus (DM) yang berkontribusi besar terhadap morbiditas, mortalitas, serta beban ekonomi global. *Diabetic neuropathy* pada diabetes menjadi salah satu faktor risiko peningkatan ulserasi. Deteksi dini menjadi langkah krusial untuk mencegah komplikasi yang lebih berat. *Electrochemical Skin Conductance* menjadi sebuah metode potensial untuk dapat mendeteksi dini faktor risiko DFU, yaitu *diabetic neuropathy*. **Metode** Tinjauan dilakukan menggunakan metode *narrative review* dengan penelusuran literatur dari basis data PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar pada publikasi tahun 2015–2025. **Hasil dan pembahasan** Hasil telah menunjukkan bahwa ESC merupakan salah satu metode cepat, non-invasif, objektif, dan praktis dalam menilai fungsi saraf sudomotor. Dibandingkan dengan metode konvensional seperti monofilamen, *vibration perception threshold* (VPT), dan *nerve conduction study* (NCS), dan metode lainnya, ESC lebih unggul dalam mendeteksi neuropati tahap awal. Namun, interpretasi nilai ESC dapat dipengaruhi oleh faktor usia, etnis, dan belum adanya konsensus nilai ambang yang baku. Selain itu, pada fase subklinis DFU, sensitivitas ESC masih terbatas sehingga tidak dapat digunakan sebagai alat diagnostik definitif. Meskipun demikian, perannya sebagai alat skrining awal sangat relevan untuk stratifikasi risiko neuropati pada populasi diabetes dengan durasi penyakit yang panjang. **Kesimpulan** Integrasi ESC ke dalam praktik klinis berpotensi memperkuat pencegahan primer DFU melalui skrining populasi berisiko, meningkatkan efektivitas intervensi preventif, mempercepat pengambilan keputusan klinis, serta mendukung upaya multidisiplin dalam menurunkan angka amputasi, mortalitas, dan beban ekonomi pada pasien diabetes.

Keywords: *diabetic neuropathy, diabetic foot ulcer, early detection, screening*

Pendahuluan

Diabetic Foot Ulcer (DFU) merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pasien Diabetes Melitus (DM) di seluruh dunia (1). Secara global, prevalensi DFU pada penderita DM mencapai 6,3%, dengan insiden yang lebih tinggi pada pasien laki-laki dan/atau pasien dengan DM tipe 2 (2). Pasien DM tipe 2 dengan risiko tinggi DFU dilaporkan memiliki probabilitas kelangsungan hidup tiga tahun sebesar 80,2%, dimana lebih rendah dibandingkan 91,8% pada pasien tanpa risiko tinggi (3). Studi yang lain juga menunjukkan angka kelangsungan hidup setelah lima tahun pada pasien dengan DFU menurun hingga 60% dan mortalitas mencapai 59,5% (4). Selain efek kesehatan, DFU juga berkontribusi pada beban ekonomi secara signifikan, dengan biaya perawatan per tahun per pasien mencapai US\$3.368 untuk ulkus, US\$10.468 untuk amputasi minor, dan US\$30.131 untuk amputasi mayor,

yang mencakup terapi multidisiplin mulai dari pencegahan hingga intervensi bedah yang kompleks (5).

Kejadian DFU terjadi akibat perpaduan berbagai mekanisme patofisiologis. Penderita DM umumnya mengalami hiperglikemia kronis yang terjadi akibat gangguan sekresi maupun kerja insulin sehingga menimbulkan kerusakan saraf seperti *neuropathy* yang dapat bersifat otonom dan/atau perifer (6). Dalam sebuah studi, *Diabetic Peripheral Neuropathy* (DPN) menjadi salah satu faktor risiko kuat terjadinya DFU (7). Studi juga menunjukkan bahwa pasien tanpa DPN, tetapi memiliki Cardiac Autonomic Neuropathy (CAN) juga memiliki peningkatan risiko DFU (8).

Di balik ini, Islam menekankan pentingnya pencegahan penyakit melalui pola hidup sehat sebagaimana tercermin dalam Al-Qur'an dan Hadis, termasuk anjuran deteksi dini agar penyakit dapat dicegah sebelum menimbulkan komplikasi (9). Prinsip ini sesuai

IMSCOB

2025

dengan bukti ilmiah bahwa intervensi pencegahan efektif menurunkan insidensi penyakit, memperbaiki hasil klinis, dan mengurangi beban biaya kesehatan (10).

Sejalan dengan kaidah Islam tentang pencegahan penyakit, berbagai metode deteksi dini telah diterapkan. Salah satu metode yang banyak dipakai adalah tes sensori sederhana yang menggunakan monofilamen Semmes-Weinstein 10 gram dan *Vibration Perception Threshold* (VPT) untuk mendeteksi *neuropathy* sebagai salah satu faktor risiko DFU (11). Namun, efektivitas monofilamen sebagai alat skrining tunggal DPN masih diragukan, sebagaimana ditunjukkan oleh studi observasional yang mengevaluasi nilai prediktif monofilamen (12). Studi lain juga membahas efektivitas VPT yang membutuhkan waktu lebih lama dibandingkan dengan alat yang lainnya untuk mendeteksi DPN (13). Seiring keterbatasannya, studi menunjukkan *Electrochemical Skin Conductance* (ESC) sebagai teknologi berkembang untuk deteksi DPN dimana kondisi ini menjadi sangat penting untuk memulai pencegahan DFU (13, 14). ESC

merupakan metode cepat (± 2 menit), objektif, kuantitatif, dan non-invasif untuk mendeteksi disfungsi sudomotor melalui perubahan konduktansi kulit yang terkait dengan aktivitas kelenjar keringat dan saraf otonom tanpa memerlukan persiapan pasien maupun pelatihan khusus tenaga medis sehingga memperkuat stratifikasi risiko DFU dan mendorong dilakukannya intervensi preventif lebih dini serta memberikan peluang untuk menurunkan kejadian amputasi (15).

Tinjauan ini bertujuan mengeksplorasi kemajuan metode deteksi dini, khususnya ESC, dalam mengidentifikasi faktor risiko neuropati pada pasien DM untuk mencegah DFU.

Metode

Tinjauan literatur ini menggunakan pendekatan *narrative review*. Sumber bukti ilmiah diperoleh dari publikasi nasional maupun internasional melalui basis data seperti PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, dan lainnya, dengan batasan tahun terbit 2015–2025. Fokus tinjauan diarahkan pada metode deteksi dini faktor risiko DFU pada pasien DM, dengan penekanan pada analisis

faktor risiko neuropati sebagai upaya pencegahan.

Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan kata kunci: *diabetic neuropathy*, *diabetic foot ulcer*, *early detection*, dan *screening*. Artikel yang ditemukan kemudian diseleksi melalui penyaringan teks lengkap untuk menilai kelayakan studi.

Kriteria inklusi mencakup studi primer yang mengevaluasi metode skrining atau deteksi dini, serta melaporkan parameter seperti sensitivitas, spesifisitas, *Positive Predictive Value* (PPV), dan *Negative Predictive Value* (NPV). Sementara itu, studi sekunder seperti *systematic review* dan meta analisis digunakan sebagai referensi pendukung.

Data yang terkumpul selanjutnya dianalisis dan disintesis untuk menghasilkan rekomendasi berbasis bukti mengenai kelebihan, keterbatasan, serta potensi integrasi metode deteksi dini dalam praktik klinis.

Hasil dan Pembahasan

3.1 Kinerja ESC dalam Mengukur Fungsi Saraf Sdomotor

ESC merupakan parameter dalam metode pemeriksaan non-invasif

yang digunakan untuk menilai fungsi saraf sdomotor secara kuantitatif, non-invasif, cepat (± 2 menit), dan objektif melalui konduktansi listrik kulit yang dipengaruhi oleh aktivitas kelenjar keringat, dengan cara melihat kemampuan kelenjar keringat menghantarkan arus listrik, sehingga perubahan konduktansi dapat mendeteksi dini neuropati otonom (14, 16, 17). Pengukuran ESC dilakukan dengan mengalirkan arus listrik searah bertegangan rendah melalui elektroda baja tahan karat yang ditempelkan pada telapak tangan atau kaki (18). Alat ini mengukur respons elektrokimia dari keringat, khususnya ion klorida yang keluar melalui duktus kelenjar keringat (18). Arus listrik yang muncul akibat pergerakan ion klorida dari kelenjar keringat saat diberikan tegangan bertahap dapat dihitung, dan hal ini mencerminkan kinerja kelenjar keringat beserta serabut saraf C yang menginervasinya (19). Nilai arus ion klorida tersebut kemudian dinyatakan sebagai ESC, yaitu ukuran kebalikan dari tahanan listrik, dengan satuan mikroSiemens (μS) (19).

3.2 Akurasi ESC dalam Mendeteksi *Diabetic Neuropathy* sebagai Faktor Risiko DFU

Penelitian pada berbagai populasi menunjukkan bahwa ESC memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi. Pada sebuah studi di Meksiko yang melibatkan 221 pasien DM tipe 2, partisipan menjalani pemeriksaan Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) dan ESC. Dengan MNSI bagian B sebagai standar acuan, hasil ESC tangan $<60 \mu\text{S}$ dan ESC kaki $<70 \mu\text{S}$ dikategorikan abnormal dan menunjukkan sensitivitas 97% serta PPV 87% dalam mendeteksi DPN pada pasien dengan durasi diabetes yang lebih lama. Sementara itu, pada pasien dengan durasi diabetes lebih pendek, ESC abnormal pada tangan atau kaki tetap menunjukkan performa baik dengan sensitivitas 91% dan PPV 88%, meskipun nilai Area Under the Curve (AUC) pada Receiver Operating Characteristic curve (ROC) menunjukkan 0,66 untuk tangan dan 0,72 untuk kaki (20).

Selain itu, evaluasi diagnostik dengan menggunakan Sympathetic Skin Response (SSR) sebagai acuan

menunjukkan bahwa ESC pada telapak tangan memiliki sensitivitas 91% dan spesifisitas 78%, sedangkan ESC pada telapak kaki memiliki sensitivitas 95% dan spesifisitas 85% untuk memprediksi disfungsi sudomotor dengan AUC pada kurva ROC masing-masing adalah 0,905 dan 0,98 yang mengindikasikan akurasi tinggi (21).

Beberapa penelitian juga mengidentifikasi nilai prediktif dari ESC terhadap Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy (DCAN). Pada populasi Tiongkok dengan DM tipe 2, nilai ESC tangan dan kaki lebih rendah pada pasien dengan DCAN dibandingkan tanpa DCAN, dengan AUC pada kurva ROC 0,75 untuk keduanya, ambang optimal ESC tangan $76 \mu\text{S}$ (sensitivitas 76,7% dan spesifisitas 75,6%) dan kaki $75 \mu\text{S}$ (sensitivitas 80,0% dan spesifisitas 60,0%), mendukung ESC sebagai skrining awal DCAN (22).

3.3 Perbandingan ESC dengan Parameter Lainnya.

Beberapa penelitian menunjukkan hasil yang berbeda terkait akurasi Semmes-Weinstein Monofilament Examination (SWME) dalam mendeteksi *diabetic polyneuropathy*.

IMSCOB

2025

Sebuah studi multicenter di Norwegia menemukan bahwa uji 5.07/10 g monofilamen memiliki performa diagnostik yang kurang baik, dengan sensitivitas 60% dan spesifisitas 82%, serta lebih rendah pada perempuan, pasien dengan nyeri neuropatik, dan usia ≥ 50 tahun sehingga penulis tidak merekomendasikan penggunaannya pada pasien diabetes yang dirujuk untuk asesmen polineuropati (23). Berbeda dengan hasil tersebut, penelitian di India pada 43 pasien diabetes tipe 2 melaporkan bahwa *monofilament test* memiliki sensitivitas 80%, spesifisitas 100%, dan akurasi 90,7%, sehingga dianggap layak digunakan sebagai alat skrining DPN di fasilitas dengan sumber daya terbatas (24). Sementara itu, studi di Korea juga menunjukkan hasil yang sangat baik, di mana pemeriksaan monofilament pada dua titik (kepala metatarsal III dan V) memiliki sensitivitas 93% dan spesifisitas 100%, serta terbukti sederhana, murah, dan efektif untuk mengidentifikasi risiko neuropati perifer diabetes (25).

Temuan yang berbeda-beda mengenai SWME tersebut

mendorong peneliti untuk membandingkan metode skrining DPN lainnya. Beberapa studi terkini menilai pendekatan lain seperti ESC, VPT, dan alat berbasis teknologi portabel. Penelitian dengan ESC menunjukkan bahwa ESC memiliki sensitivitas 72% dan spesifisitas 90%, lebih baik dibandingkan dengan VPT maupun Diabetic Neuropathy Symptom (DNS), sehingga dianggap sebagai teknik objektif dan sensitif untuk deteksi dini DPN (26). Sementara itu, studi lain menilai pengukuran VPT multifrekuensi pada pasien diabetes tipe 1 dan menemukan bahwa frekuensi rendah (4–8 Hz) paling berhubungan dengan risiko ulkus kaki diabetik (OR 40,7; $p=0,0003$) serta gangguan keseimbangan dan gaya berjalan, sedangkan frekuensi tinggi (125 Hz) lebih sensitif pada pasien dengan durasi diabetes lebih singkat (27). Adapun penelitian lain menggunakan Vibrasense, sebuah perangkat portabel berbasis VPT, dan melaporkan korelasi kuat dengan biothesiometer standar ($r=0,891$; $p<0,001$), dengan sensitivitas 87,89% dan spesifisitas 86,81% terhadap biothesiometer, serta 82,14% dan

IMSCOB

2025

78,79% terhadap NCS, sehingga dianggap efektif sebagai alat skrining DPN di praktik klinis rutin (28).

Selain pemeriksaan berbasis tekanan dan vibrasi, studi lain menilai fungsi *nociception* dan deteksi suhu sebagai metode tambahan dalam diagnosis neuropati diabetes. Sebuah penelitian mengevaluasi hilangnya *nociception* menggunakan stimulus panas suprathreshold 51°C pada kaki, dan menemukan bahwa pasien dengan riwayat painless DFU tidak memberikan respons nyeri (skor 0), di mana respons terkait DFU memiliki sensitivitas 65% dan spesifisitas 100%, sehingga dianggap sebagai uji dengan spesifisitas tinggi yang dapat melengkapi metode skrining konvensional (29). Sementara itu, penelitian lain menggunakan *Quantitative Sensory Testing* (QST) berupa ambang deteksi suhu dingin, hangat, nyeri dingin, dan nyeri panas pada 266 pasien diabetes tipe 2, dan menemukan bahwa parameter *warm detection threshold* (WDT), *heat pain threshold* (HPT), dan *cold detection threshold* (CDT) berkorelasi signifikan dengan *cardiovascular reflex tests* (CARTs) serta menjadi

faktor risiko independen untuk CAN, sehingga QST dinilai memiliki kemampuan prediktif yang kuat dalam mendeteksi neuropati otonom kardiovaskular (30).

Metode elektrofisiologi juga tetap menjadi standar rujukan, meskipun hasil studi terkait nilai diagnostik *Nerve Conduction Studies* (NCS) menunjukkan variasi. Tiga penelitian terbaru menilai nilai diagnostik NCS dalam mendeteksi neuropati diabetik (DPN) dan risikonya terhadap ulkus kaki diabetik dengan hasil yang berbeda. Studi Davies et al. (2023) menemukan bahwa NCS memiliki sensitivitas rendah (37,1%) namun spesifisitas tinggi (93%), dengan PPV 94% dan NPV 33,3%, sehingga lebih bermanfaat untuk menilai keparahan dibanding deteksi dini DPN (31). Sebaliknya, penelitian pada pasien diabetes tipe 2 menggunakan NC-stat DPNCheck menunjukkan hasil lebih baik dengan sensitivitas 90,48%, spesifisitas 86,11%, PPV 79,17%, dan NPV 93,94%, menandakan perangkat NCS portabel dapat menjadi alat diagnosis yang andal (32). Sementara itu, studi uji validasi Vibrasense yang membandingkannya dengan

biothesiometer dan NCS melaporkan bahwa dibandingkan dengan NCS, alat ini memiliki sensitivitas 82,14% dan spesifisitas 78,79%, menunjukkan korelasi yang cukup baik dengan metode standar elektrofisiologi (28).

Konsistensi hasil yang lebih baik terlihat pada studi mengenai ESC, yang dalam beberapa penelitian terkini semakin ditegaskan sebagai metode objektif dan potensial untuk stratifikasi risiko neuropati diabetik. Tiga penelitian terbaru menyoroti peran ESC dalam deteksi dan stratifikasi risiko neuropati diabetik serta komplikasinya. Studi pertama pada 523 pasien diabetes tipe 2 melaporkan bahwa ESC kaki $< 60 \mu S$ memiliki sensitivitas 85% dan spesifisitas 85%, lebih unggul dibanding VPT dan DNS *score* dalam mendeteksi DPN tahap awal, menjadikannya teknik yang sensitif dan objektif (26). Analisis retrospektif multicenter pada 2.157 pasien diabetes menunjukkan bahwa nilai ESC berhubungan dengan derajat risiko DFU berdasarkan klasifikasi IWGDF 2016, dengan AUC 0,82 untuk DFU grade 3, serta mampu mengidentifikasi pasien

risiko tinggi pada grade 0 yang sering luput dari pemeriksaan klinis standar (15). Sementara itu, penelitian lain pada 102 pasien diabetes yang mengombinasikan *Composite Autonomic Symptom Score* (COMPASS) yaitu 31 dengan ESC menemukan bahwa ESC sendiri memiliki sensitivitas 83% dan spesifisitas 67% untuk DPN, dan ketika dikombinasikan dengan COMPASS 31 sensitivitas untuk CAN meningkat hingga 100% dan spesifisitas untuk DPN mencapai 89%, menunjukkan potensi strategi skrining bertahap yang lebih komprehensif (33).

Tabel 1. Perbandingan Beberapa Metode Diagnostik.

Nama Alat	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	PPV (%)	NPV (%)	Referensi
SWME	60	82	86	52	23
	80	100	100	85,2	24
	93	100	N/A	N/A	25
VPT	72	90	66	92	26
	90,3	77,4	N/A	N/A	27
	87,89	86,81	N/A	N/A	28
QST	65	100	100	96	29
	N/A	N/A	N/A	N/A	30
NCS	37.1	93	94	33.3	31
	90,48	86,11	79,17	93,94	32

	82,14	78,79	N/A	N/A.	28
	85	85	61	92	26
ESC	N/A	N/A	N/A	N/A	15
	83	67	N/A	N/A	33

3.4 Limitasi dari Parameter ESC

Pemeriksaan ESC dengan menjanjikan untuk skrining dini kerusakan saraf pada diabetes dan pradiabetes, tetapi penerapannya dalam praktik klinis masih terbatas karena belum ada konsensus mengenai nilai ambang batas (34). Interpretasi nilai ESC juga dapat dipengaruhi oleh faktor demografis seperti usia dan etnis karena hal ini menentukan nilai referensi normatif, yaitu rentang nilai normal yang digunakan sebagai acuan klinis. Studi besar pada populasi multi-etnis menunjukkan bahwa nilai ESC di tangan dan kaki cenderung menurun seiring bertambahnya usia (korelasi negatif: tangan $r = -0,17$, kaki $r = -0,19$; kedua $p < 0,0001$) (17). Selain itu, kelompok etnis seperti Afrika-Amerika, India, dan Cina memiliki rata-rata ESC lebih rendah dibanding populasi kulit putih ($p < 0,0001$), tetapi diperlukan studi tambahan untuk memvalidasi efek ini dan menentukan mekanisme serta

dampak etnisitas terhadap fungsi saraf (17). Kedua nilai referensi ini sangat penting karena menjadi batas antara hasil normal dan abnormal. Jika tidak disesuaikan dengan usia atau etnis pasien, interpretasi ESC bisa keliru dan berisiko menyebabkan salah klasifikasi (*false positive* atau *false negative*) dalam praktik klinis.

Selain itu, meskipun ESC menawarkan pendekatan non-invasif yang menjanjikan untuk menilai disfungsi sudomotor, efektivitasnya dalam mendeteksi DFU pada fase sangat awal (grade 0) masih diragukan (15). Sebuah studi lapangan menunjukkan bahwa nilai AUC untuk mendeteksi DFU grade 0 hanya mencapai 0,34, mencerminkan akurasi yang rendah dalam mengidentifikasi pasien yang belum menunjukkan tanda klinis awal dari DFU (15). Hal ini mengindikasikan bahwa ESC kurang sensitif untuk deteksi subklinis dan memerlukan metode tambahan untuk validasi.

Kesimpulan

Tinjauan literatur ini menegaskan bahwa ESC merupakan metode yang menjanjikan dalam deteksi dini neuropati pada pasien diabetes.

Keunggulannya terletak pada sifatnya yang cepat, non-invasif, objektif, dan praktis sehingga dapat membantu mengidentifikasi faktor risiko sejak tahap awal. Dibandingkan metode konvensional seperti monofilamen, VPT, atau NSC, ESC lebih unggul dalam mendeteksi disfungsi sudomotor yang berperan penting dalam patogenesis neuropati dan berkontribusi terhadap terjadinya DFU. Namun demikian, keterbatasan tetap ada, terutama dalam hal interpretasi nilai ambang, variasi demografis, serta sensitivitas yang kurang optimal pada kondisi subklinis, sehingga ESC lebih tepat ditempatkan sebagai alat skrining awal ketimbang metode diagnostik definitif.

Secara aplikatif, integrasi ESC ke dalam praktik klinis dapat memperkuat strategi pencegahan primer DFU melalui skrining populasi berisiko, terutama pasien diabetes dengan durasi penyakit yang panjang. Hasil pemeriksaan ESC dapat dijadikan dasar untuk stratifikasi risiko, edukasi pasien, serta pengambilan keputusan klinis yang lebih dini sebelum komplikasi

berat terjadi. Di masa mendatang, pengembangan konsensus nilai referensi yang mempertimbangkan faktor usia dan etnis serta penelitian lanjutan tentang kombinasi ESC dengan metode lain akan memperluas penerapan teknologi ini. Dengan demikian, ESC berpotensi menjadi bagian penting dari pendekatan multidisiplin dalam upaya menurunkan angka morbiditas, mortalitas, dan beban ekonomi akibat DFU.

DAFTAR PUSTAKA

1. Akkus G, Sert M. Diabetic foot ulcers: A devastating complication of diabetes mellitus continues non-stop in spite of new medical treatment modalities. *World Journal of Diabetes* [Internet]. 2022;13(12):1106–21. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9791571/>
2. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*. 2016 Nov 3;49(2):106–16.
3. Em Yunir, Canggih Dian Hidayah, Kuntjoro Harimurti, Ida Ayu Kshanti. Three Years Survival and

IMSCOB1

2025

- Factor Predicting Amputation or Mortality in Patients with High Risk for Diabetic Foot Ulcer in Fatmawati General Hospital, Jakarta. *Journal of Primary Care & Community Health*. 2022 Jan 1;13:215013192110637-215013192110637.
4. Rubio JA, Jiménez S, Lázaro-Martínez JL. Mortality in Patients with Diabetic Foot Ulcers: Causes, Risk Factors, and Their Association with Evolution and Severity of Ulcer. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Sep 18;9(9):3009.
 5. Lo ZJ, Surendra NK, Saxena A, Car J. Clinical and economic burden of diabetic foot ulcers: A 5-year longitudinal multi-ethnic cohort study from the tropics. *International Wound Journal*. 2021 Jan 26;18(3):375–86.
 6. Banday M, Sameer A, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine [Internet]*. 2020 Oct 13;10(4):174–88. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7791288/>
 7. Ede O, Eyichukwu GO, Madu KA, Ogbonnaya IS, Okoro KA, Chinonso Basil-Nwachuku, et al. Evaluation of Peripheral Neuropathy in Diabetic Adults with and without Foot Ulcers in an African Population. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2018 Jan 1;06(12):71–8.
 8. Yun JS, Cha SA, Lim TS, Lee EY, Song KH, Ahn YB, et al. Cardiovascular Autonomic Dysfunction Predicts Diabetic Foot Ulcers in Patients With Type 2 Diabetes Without Diabetic Polyneuropathy. *Medicine [Internet]*. 2016 Mar [cited 2022 Feb 20];95(12):e3128. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097%2FMD.0000000000003128>
 9. Harif Fadzilah, Hashim C. EMPOWERMENT OF ISLAMIC PRINCIPLE IN DISEASE PREVENTION [Internet]. 2024. Available from: https://www.researchgate.net/publication/380003791_EMPOWERMENT_OF_ISLAMIC_PRINCIPLE_IN_DISEASE_PREVENTION
 10. Obianyo M, Chiedozi V, None Benjamin Idoko, Adeyinka NT, Ejembi V, Ene J, et al. The role of preventive medicine in reducing chronic disease Burden in the USA: A Systematic Review. *Magna Scientia Advanced Biology and*

- Pharmacy [Internet]. 2024 Oct 4 [cited 2024 Oct 28];13(1):095-126. Available from: <https://magnascientiapub.com/journals/msabp/content/role-preventive-medicine-reducing-chronic-disease-burden-usa-systematic-review>
11. S Sangeeta, Chandu Siripuram, Srujana Konka, Krishnakumar Vaithilingam, Panneerselvam Periasamy, Rajesh Kannan Velu, et al. Biomarkers of Inflammation, Oxidative Stress, and Endothelial Dysfunction in Early Detection of Diabetic Foot Ulcers. Cureus [Internet]. 2025 Apr 13 [cited 2025 May 22]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/351312-biomarkers-of-inflammation-oxidative-stress-and-endothelial-dysfunction-in-early-detection-of-diabetic-foot-ulcers#>
12. Hulke S, Dube S, Wakode S, Khadanga S, Thakare A, Bharshankar R, et al. Effectiveness of Semmes Weinstein 10 gm monofilament in diabetic peripheral neuropathy taking nerve conduction and autonomic function study as reference tests. Journal of Family Medicine and Primary Care. 2022;11(10):6204.
13. Raymond B, Steriovski J, Gillyard K, Yang C, Wu SC, Crews RT. Choosing a Vibratory Test to Pair With Semmes Weinstein Monofilament Testing for Evaluating Lower Extremity Sensation in Patients With Diabetes: A Comparison of Three Vibratory Methodologies. Journal of Diabetes Science and Technology [Internet]. 2019 May 21 [cited 2023 Jan 6];14(1):8–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7189163/>
14. Selvarajah D, Cash T, Davies J, Sankar A, Rao G, Grieg M, et al. SUDOSCAN: A Simple, Rapid, and Objective Method with Potential for Screening for Diabetic Peripheral Neuropathy. Santanelli, di Pompeo d'Illasi F, editor. PLOS ONE. 2015 Oct 12;10(10):e0138224.
15. Gautier JF, Jean-Pierre Riveline, Potier L, Olivier Bourron, Lyse Bordier, Vittrant B, et al. Electrochemical skin conductance: a tool for risk stratification and early anticipation of diabetic foot ulcers. Frontiers in Endocrinology. 2025 Mar 17;16.
16. Vittrant B, Ayoub H, Brunswick P. From Sudoscan to bedside: theory,

IMSCOB

2025

- modalities, and application of electrochemical skin conductance in medical diagnostics. *Frontiers in Neuroanatomy*. 2024 Oct 23;18.
17. Vinik AI, Smith AG, Singleton JR, Callaghan B, Freedman BI, Tuomilehto J, et al. Normative Values for Electrochemical Skin Conductances and Impact of Ethnicity on Quantitative Assessment of Sudomotor Function. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2016 Jun;18(6):391–8.
18. Andrea, Fu WC, Li X, Ozaki R, Harriet, Rebecca, et al. The Clinical Utility of SUDOSCAN in Chronic Kidney Disease in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS ONE*. 2015 Aug 13;10(8):e0134981–1.
19. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C. The New Age of Sudomotor Function Testing: A Sensitive and Specific Biomarker for Diagnosis, Estimation of Severity, Monitoring Progression, and Regression in Response to Intervention. *Frontiers in Endocrinology*. 2015 Jun 11;6.
20. Carbajal-Ramírez A, Hernández-Domínguez JA, Molina-Ayala MA, María Magdalena Rojas-Urbe, Chávez-Negrete A. Early identification of peripheral neuropathy based on sudomotor dysfunction in Mexican patients with type 2 diabetes. *BMC Neurology*. 2019 May 31;19(1).
21. Idiaquez J, Casar JC, Fadic R, Iturriaga R. Sympathetic and electrochemical skin responses in the assessment of sudomotor function: a comparative study. *Neurophysiologie Clinique*. 2023 Apr;53(2):102840.
22. He T, Wang C, Zuo A, Liu P, Zhao R, Li W, et al. Electrochemical Skin Conductance May Be Used to Screen for Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy in a Chinese Population with Diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2017 Jan 1;2017:1–6.
23. Dunker Ø, Uglem M, Kvaløy MB, Løseth S, Hjelland IE, Allen SM, et al. Diagnostic accuracy of the 5.07 monofilament test for diabetes polyneuropathy: influence of age, sex, neuropathic pain and neuropathy severity. *BMJ Open Diabetes Research and Care [Internet]*. 2023 Nov 1;11(6):e003545. Available from: <https://drc.bmj.com/content/11/6/e003545.abstract>
24. Vishnumoorthy Aithal, Bhat S. Semmes Weinstein monofilament

test for detection of diabetic peripheral neuropathy: sensitivity and specificity. The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2024 Jan 10;60(1).

25. Kim Y, Kim H, Choi S, Park Y, Lee S, Cho B. Clinical Usefulness of the Two-site Semmes-Weinstein Monofilament Test for Detecting Diabetic Peripheral Neuropathy. Journal of Korean Medical Science. 2003;18(1):103.

26. Goel A, Shivaprasad C, Kolly A, Sarathi H. A. V, Atluri S. Comparison of electrochemical skin conductance and vibration perception threshold measurement in the detection of early diabetic neuropathy. Malik RA, editor. PLOS ONE. 2017 Sep 7;12(9):e0183973.

27. Lindholm E, Magnus Löndahl, Katarina Fagher, Apelqvist J, Dahlin LB. Strong association between vibration perception thresholds at low frequencies (4 and 8 Hz), neuropathic symptoms and diabetic foot ulcers. PLoS ONE. 2019 Feb 28;14(2):e0212921–1.

28. S. N, Anil Kumar H. Assessment of the diagnostic accuracy of Vibrasense compared to a biothesiometer and nerve conduction

study for screening diabetic peripheral neuropathy. Journal of Foot and Ankle Research. 2023 Sep 28;16(1).

29. Ernst-Adolf Chantelau, Schröer O. Trial of a Trivial Quantitative Heat-Pain Stimulus for Detecting Severe Loss of Nociception. Journal of Diabetes Science and Technology. 2022 Dec 22;18(4):930–6.

30. Guo S, Wang W, Huang H, Bi Y, Jin Y, Li C, et al. Quantitative sensory testing can effectively predict cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Acta Diabetologica. 2021 Jun 17;58(11):1541–9.

31. Smith AG. Maslow's hammer and nerve conduction studies: How best to use a powerful tool in the evaluation and treatment of diabetic neuropathy? Muscle & Nerve. 2023 Apr 20;68(1):4–5.

32. Chatzikosma G, Pafili K, Demetriou M, Papazoglou D, Vadikolias K, Maltezos E, et al. Evaluation of sural nerve automated nerve conduction study in the diagnosis of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Archives of Medical

IMSCOB I

2025

Science [Internet]. 2016 [cited 2025 Aug 30];2:390–3. Available from: https://www.archivesofmedicalscience.com/pdf-53487-58136?filename=Evaluation+of+sural+nerve.pdf&utm_source=consensus

33. Cinzia D'Amato, Greco C, Lombardo G, Frattina V, Campo M, Chiara, et al. The diagnostic usefulness of the combined COMPASS 31 questionnaire and electrochemical skin conductance for diabetic cardiovascular autonomic neuropathy and diabetic polyneuropathy. Journal of the Peripheral Nervous System. 2020 Jan 27;25(1):44–53.

34. VITTRANT B, GAUTIER JF, JEAN-PIERRE RIVELINE, POTIER L, OLIVIER BOURRON, BRUNSWICK P, et al. 1803-LB: Improving Diabetic Foot Ulcer Management with Electrochemical Skin Conductance. Diabetes [Internet]. 2024 Jun 14;73(Supplement_1). Available from:

https://diabetesjournals.org/diabetes/article/73/Supplement_1/1803-LB/156457/1803-LB-Improving-Diabetic-Foot-Ulcer-Management?searchresult=1

MEDSCO 2025

**Medical Scientific
Competition**

Public Poster

BREAST Cancer Mematikan? Ayo Segera Ambil Langkah CERDAS

**M. Athaya Hayyan
Siti Aura Ramadhani
Rama Alfaizun Putra Chaesar**

Finalist



BREAST Cancer ??? AYO SEGERA AMBIL LANGKAH CERDAS

SCAN FOR MORE!



Kanker payudara adalah penyakit tidak menular di mana sel payudara tumbuh tidak terkendali, membentuk benjolan, dan dapat menyebar ke organ lain jika tidak ditangani

TAHU
KAH
KAMU

1 dari 8 perempuan di dunia berisiko terkena kanker payudara sepanjang hidupnya.

Ruam atau perubahan pada warna kulit

Abnormalitas bentuk puting

Tarikan atau cekungan pada kulit

Benjolan pada Payudara

Ekskresi cairan dari puting

Struktur atau tekstur kulit berubah

INGAT FAKTOR RISIKO!



DETEKSI DINI

Periksa Payudara Sendiri (SADARI)

Pemeriksaan Payudara Klinis (SADANIS)

HOAKS ATAU FAKTA

Laki-laki tidak bisa kena kanker payudara.



FAKTA! sekitar 0,5-1% kasus kanker payudara terjadi pada laki-laki.

JIKA TERDETEKSI

Jangan Panik



Konsultasi ke fasilitas pelayanan kesehatan terdekat

Ikuti Rencana Obat



Dukungan Keluarga



Jaga Pola Hidup



AMBIL LANGKAH CERDAS

Evaluasi berat badan



Disiplin dalam berolahraga



Rutin periksa payudara sendiri



Atur terapi hormon dengan bijak



Stop rokok dan alkohol



Ciptakan pola hidup sehat





HSF 2025

Hasanuddin Scientific Fair

Literature Review

CRISPR-Cas as a Precision Antimicrobial: Reprogramming Microbes to Overcome Antimicrobial Resistance

**Surya Leonard Lieswan
Lantar Maulana Anugerah Daiva
Muh Avila Zaky Ramadhan**

Finalist

HASANUDDIN SCIENTIFIC FAIR 2025

Hasanuddin Scientific Fair 2025

CRISPR–Cas as a Precision Antimicrobial: Reprogramming Microbes to Overcome Antimicrobial Resistance

Strategi Inovasi Mikrobiologi Dalam Menghadapi Tantangan Antimicrobial Resistance (AMR) Untuk Mendukung Kesehatan Global

Surya Leonard Lieswan, Lantar Muhammad Anugerah Daiva, Muhammad Avila Zaky

Abstract

Background: Antimicrobial resistance (AMR) is a major global threat that limits the effectiveness of existing antibiotics and increases mortality rates worldwide. Conventional antibiotics act broadly and non-specifically, accelerating resistance evolution among bacterial populations. **Objectives:** This review aims to explore recent innovations in the use of CRISPR–Cas systems as precision antimicrobials to selectively target and eliminate resistant bacteria. **Methods:** A literature-based review was conducted by analyzing 31 studies related to CRISPR–Cas technology, its application in microbial genome editing, and its potential integration with artificial intelligence for combating AMR. **Results:** CRISPR–Cas systems enable specific cleavage or silencing of resistance genes in bacterial chromosomes or plasmids. Phage-mediated and conjugative CRISPR delivery methods show promising results in selectively eradicating multidrug-resistant strains without affecting commensal microbes. Integration with artificial intelligence enhances guide RNA design and target identification, improving safety and efficacy. However, challenges such as delivery limitations, off-target effects, and biosafety concerns remain. **Conclusions:** CRISPR–Cas technology represents a groundbreaking innovation in microbiology that can revolutionize infection control by addressing AMR at the genetic level. Its precise and programmable nature provides a foundation for developing sustainable, targeted antimicrobial strategies.

Keywords: *CRISPR–Cas, antimicrobial resistance, phage therapy, precision microbiology, gene editing*

INTRODUCTION

Antimicrobial resistance (AMR) is an escalating global health crisis responsible for nearly five million deaths annually¹. The overuse and misuse of broad-spectrum antibiotics accelerate the selection of multidrug-resistant (MDR) bacteria, rendering conventional treatments increasingly ineffective². The World

Health Organization (WHO) has recognized AMR as one of the top ten global health threats³. Current antimicrobial discovery pipelines have stagnated, as new antibiotics often face rapid resistance emergence once introduced. Consequently, innovative microbiological strategies are urgently required to target resistance at its genetic origin rather



HASANUDDIN SCIENTIFIC FAIR 2025

than through chemical inhibition alone.

CRISPR–Cas systems, originally discovered as bacterial adaptive immune mechanisms against bacteriophages⁴, have emerged as powerful genome-editing tools. Their programmability enables precise cleavage of specific DNA sequences, including genes responsible for antibiotic resistance. Unlike traditional antibiotics, CRISPR-based antimicrobials operate with nucleotide-level specificity, theoretically allowing the elimination of resistant strains while sparing susceptible or beneficial bacteria⁵. This capacity aligns with the concept of precision microbiology targeted microbial modulation through molecular engineering to address AMR in a sustainable and selective manner.

METHOD

This literature review was conducted through an electronic search of recent scientific publications related to *CRISPR–Cas*-based antimicrobials and antimicrobial resistance (AMR). Searches were performed using major databases including PubMed, Scopus, and ScienceDirect. The search strategy focused on keywords and Boolean combinations relevant to the topic: “*CRISPR–Cas*,” “*antimicrobial resistance*,” “*CRISPR-based therapy*,” “*phage delivery*,” “*conjugative plasmid*,”

“*AI integration*,” and “*precision microbiology*.” The inclusion criteria were peer-reviewed articles published between 2013 and 2024, written in English, and discussing the use of *CRISPR–Cas* systems for the prevention, targeting, or eradication of bacterial resistance genes. Exclusion criteria included articles limited to eukaryotic gene editing, non-microbiological applications, or papers without direct relation to antimicrobial innovation. After screening and eligibility assessment, a total of 31 relevant publications were identified and reviewed in full. Data were extracted and synthesized narratively to describe the mechanisms, delivery strategies, and technological innovations surrounding *CRISPR–Cas* applications against AMR.

RESULT AND DISCUSSION

2. Mechanisms of *CRISPR–Cas* Systems

The *CRISPR–Cas* defense mechanism functions as an adaptive immune system in prokaryotes. It consists of a *CRISPR* array short, repetitive DNA sequences separated by unique spacers derived from invading genetic elements and associated Cas proteins that mediate RNA-guided cleavage⁶. Upon recognition of a protospacer adjacent motif (PAM), the Cas nuclease introduces a double-stranded break at the complementary target sequence⁷. The type II *CRISPR–Cas9* system from *Streptococcus pyogenes* remains



HASANUDDIN SCIENTIFIC FAIR 2025

the most widely employed due to its simplicity: a single Cas9 protein guided by a synthetic single-guide RNA (sgRNA) can recognize and cut virtually any DNA sequence⁸.

In antimicrobial applications, CRISPR systems can be designed to target antibiotic resistance genes located on bacterial chromosomes or mobile genetic elements such as plasmids. By cleaving these sequences, CRISPR–Cas induces lethal DNA damage or selectively cures resistance plasmids, rendering bacteria susceptible to existing antibiotics⁹. Beyond nuclease activity, catalytically inactive variants such as dCas9 enable transcriptional repression (CRISPR interference or CRISPRi) of resistance determinants without DNA cleavage¹⁰. Collectively, these mechanisms form the foundation of precision antimicrobials capable of directly rewriting microbial genotypes.

3. CRISPR-Based Strategies Against AMR

3.1 Phage-Mediated CRISPR Delivery

Bacteriophages provide a natural vector for CRISPR delivery due to their host specificity and ability to infect bacterial cells. Engineered CRISPR-carrying phages can deliver sgRNAs targeting resistance genes, selectively killing resistant bacteria. Citorik et al. demonstrated the first phage-based CRISPR antimicrobial that specifically eliminated *Escherichia coli* harboring the β -

lactamase gene *blaNDM-1*, restoring antibiotic susceptibility¹¹. Similarly, Bikard et al. used a CRISPR–Cas9 phage to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by targeting the *mecA* gene¹². These studies confirmed that CRISPR constructs could achieve strain-specific killing, avoiding disruption of the surrounding microbiota.

Recent advances integrate synthetic biology approaches, such as modular phage scaffolds and self-amplifying CRISPR payloads, enhancing delivery efficiency and host range¹³. However, challenges persist, including bacterial anti-phage defenses, immune clearance, and environmental stability of engineered phages.

3.2 Conjugative CRISPR Systems

Horizontal gene transfer, particularly via plasmid conjugation, is a principal driver of AMR dissemination. Harnessing this same mechanism, researchers have developed conjugative plasmids encoding CRISPR–Cas modules that propagate among bacterial populations to delete resistance genes¹⁴. Rodríguez-Beltrán et al. reported conjugative CRISPR constructs capable of spreading through *Enterobacteriaceae* communities and selectively removing resistance plasmids carrying *blaCTX-M*¹⁵. This approach provides population-level control of AMR, especially in polymicrobial



HASANUDDIN SCIENTIFIC FAIR 2025

environments such as hospital wastewater or agricultural settings.

Unlike phage vectors, conjugative systems are less restricted by host range but must balance efficiency with biosafety, as uncontrolled plasmid spread could pose ecological risks¹⁶.

3.3 CRISPR Interference (CRISPRi)

CRISPRi employs a deactivated Cas protein (dCas9) that binds target DNA without cutting it, thereby blocking transcription elongation. This method offers a reversible and non-lethal means to silence resistance genes, suitable for studying gene function or sensitizing bacteria to antibiotics¹⁷. For example, Kim et al. demonstrated CRISPRi-mediated repression of efflux pump genes in *Pseudomonas aeruginosa*, enhancing susceptibility to β -lactams¹⁸. CRISPRi can also be multiplexed to simultaneously target multiple resistance loci, minimizing escape mutations.

4. Integration with Artificial Intelligence and Multi-Omics Tools

The design of effective CRISPR antimicrobials depends on accurate target selection and minimization of off-target effects. Artificial intelligence (AI) and bioinformatics now play pivotal roles in optimizing guide RNA design, predicting CRISPR efficiency, and identifying novel resistance determinants from genomic

databases¹⁹. Machine-learning models trained on high-throughput screening data can predict PAM compatibility and cleavage outcomes across diverse bacterial species²⁰. Platforms such as DeepCRISPR and CRISPR-Net have improved sgRNA scoring accuracy, enabling rapid design of effective antimicrobials²¹.

Integration with multi-omics data genomics, transcriptomics, proteomics, and resistomics further enhances precision. Databases like the Comprehensive Antibiotic Resistance Database (CARD) and ResFinder allow computational mapping of AMR genes within microbial communities²². AI-driven algorithms can then match these sequences with optimal CRISPR targets, supporting personalized antimicrobial interventions and global resistance surveillance.

5. Challenges and Limitations

5.1 Delivery and Host Range

Efficient delivery remains the primary technical hurdle. Phage vectors exhibit narrow host specificity, limiting broad application, whereas conjugative plasmids risk unintended horizontal spread²³. Non-viral delivery strategies such as lipid nanoparticles, polymeric carriers, or bacterial outer-membrane vesicles are under investigation but require optimization for stability and uptake²⁴.

5.2 Off-Target and Evolutionary Escape



HASANUDDIN SCIENTIFIC FAIR 2025

CRISPR activity can inadvertently cleave non-target sequences, leading to undesired mutations. Moreover, bacteria can evolve anti-CRISPR proteins or mutations in target sites that render the system ineffective²⁵. Continuous monitoring of off-target landscapes and incorporation of high-fidelity Cas variants (e.g., eSpCas9, SpCas9-HF1) may mitigate these issues²⁶.

5.3 Biosafety and Ethical Considerations

The deliberate release of genetically engineered phages or plasmids raises ecological and biosecurity concerns²⁷. Horizontal gene transfer could spread CRISPR components to unintended hosts, potentially altering microbial ecosystems. Rigorous containment strategies, kill switches, and environmental risk assessments are essential before clinical or field deployment²⁸. Regulatory frameworks must evolve to balance innovation with safety.

CONCLUSION

CRISPR-Cas systems embody a landmark innovation in microbiology, offering the unprecedented ability to edit microbial genomes with nucleotide-level precision. As programmable antimicrobials, they address AMR at its genetic root, representing a paradigm shift from chemical suppression to molecular eradication. Phage- and plasmid-based CRISPR constructs have demonstrated proof-of-concept efficacy in selectively

targeting resistant pathogens, while integration with AI and multi-omics accelerates rational design and predictive safety assessment. Nevertheless, challenges in delivery, specificity, and biosafety must be resolved before widespread application. Ultimately, CRISPR-based antimicrobials hold the potential to rejuvenate antibiotic therapy, aligning with global initiatives for sustainable infection control and marking a new era of precision microbiology in the fight against antimicrobial resistance.

RECOMMENDATION

The convergence of CRISPR biotechnology, synthetic biology, and computational modelling is reshaping the future of infectious disease management. Next-generation CRISPR antimicrobials may utilize self-limiting or programmable delivery systems that activate only in the presence of specific pathogens²⁹. Combining CRISPR with existing antibiotics could achieve synergistic effects, where CRISPR eradicates resistance determinants while antibiotics eliminate residual bacteria³⁰. Additionally, CRISPR-based diagnostics such as SHERLOCK and DETECTR offer rapid detection of resistance genes directly from clinical samples, guiding targeted therapy³¹.

Expanding beyond human medicine, CRISPR antimicrobials may find applications in veterinary practice, agriculture, and



HASANUDDIN SCIENTIFIC FAIR 2025

environmental bioremediation, where AMR control is equally critical³². Interdisciplinary collaborations among microbiologists, clinicians, engineers, and ethicists will be vital to translate laboratory advances into real-world interventions.

REFERENCES

1. Murray CJL et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-655.
2. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis. *Pharmacy and Therapeutics*. 2015;40(4):277-283.
3. World Health Organization. *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*. 2015.
4. Barrangou R et al. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science*. 2007;315(5819):1709-1712.
5. Touchon M, Rocha EPC. Embracing the enemy: the diversification of CRISPR–Cas immunity in prokaryotes. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:67-83.
6. Marraffini LA. CRISPR–Cas immunity in prokaryotes. *Nature*. 2015;526(7571):55-61.
7. Jinek M et al. A programmable dual-RNA–guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012;337(6096):816-821.
8. Doudna JA, Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR–Cas9. *Science*. 2014;346(6213):1258096.
9. Yosef I et al. DNA targeting of antibiotic resistance plasmids in bacteria by CRISPR–Cas systems. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(27):E7266-E7273.
10. Qi LS et al. Repurposing CRISPR as an RNA-guided platform for sequence-specific control of gene expression. *Cell*. 2013;152(5):1173-1183.
11. Citorik RJ et al. Sequence-specific antimicrobials using efficiently delivered RNA-guided nucleases. *Nat Biotechnol*. 2014;32(11):1146-1150.
12. Bikard D et al. Exploiting CRISPR–Cas nucleases to produce sequence-specific antimicrobials. *Nat Biotechnol*. 2014;32(11):1146-1150.
13. Lin DM, Koskella B, Lin HC. Phage therapy: a renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria. *Trends Biotechnol*. 2022;40(8):938-952.
14. Rodrigues M et al. Conjugative delivery of CRISPR–Cas9 for the selective depletion of antibiotic-resistant bacteria.



HASANUDDIN SCIENTIFIC FAIR 2025

- Nat Biotechnol.* 2019;37:755-760.
15. Rodríguez-Beltrán J et al. Conjugative CRISPR antimicrobials for population-level elimination of resistance plasmids. *Microbiol Spectr.* 2021;9(1):e00790-21.
 16. Tang J et al. Biosafety considerations of CRISPR-based antimicrobial strategies. *Front Microbiol.* 2023;14:1184001.
 17. Qi LS et al. Repurposing CRISPR as an RNA-guided platform for sequence-specific control of gene expression. *Cell.* 2013;152(5):1173-1183.
 18. Kim JS et al. CRISPR interference-based modulation of antibiotic susceptibility in *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol.* 2021;12:651977.
 19. Cui Y et al. Deep learning for CRISPR-Cas system design and optimization. *Nat Comput Sci.* 2022;2:515-528.
 20. Doench JG. Am I ready for CRISPR? A user's guide to genetic screens. *Nat Rev Genet.* 2018;19:67-80.
 21. Chuai G et al. DeepCRISPR: optimized CRISPR guide RNA design by deep learning. *Genome Biol.* 2018;19(1):80.
 22. Jia B et al. CARD 2023: expanded antibiotic resistance gene catalog for the comprehensive antibiotic resistance database. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(D1):D635-D642.
 23. Hassan AY, Lin JT, Ramlal H. Challenges in bacteriophage therapy delivery and stability. *Front Microbiol.* 2021;12:629955.
 24. Wang Y et al. Non-viral delivery of CRISPR-Cas systems for genome editing. *Nat Rev Mater.* 2023;8:140-158.
 25. Rauch BJ et al. Inhibition of CRISPR-Cas9 with bacteriophage proteins. *Cell.* 2017;168(1-2):150-158.
 26. Slaymaker IM et al. Rationally engineered Cas9 nucleases with improved specificity. *Science.* 2016;351(6268):84-88.
 27. DiCarlo JE et al. Safeguarding CRISPR-Cas9 gene drives in yeast. *Nat Biotechnol.* 2015;33(12):1250-1255.
 28. Sun X et al. Biosafety considerations for CRISPR technologies in microbial applications. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:959114.
 29. Hamblin M et al. Programmable CRISPR antimicrobials: emerging tools for precision infection control. *Trends Microbiol.* 2024;32(3):205-219.
 30. Yosef I et al. Combining CRISPR-Cas9 with antibiotics to eliminate multidrug-resistant bacteria. *Nat Commun.* 2019;10:5292.



HASANUDDIN SCIENTIFIC FAIR 2025

31. Gootenberg JS et al. Nucleic acid detection with CRISPR–Cas13a/C2c2. *Science*. 2017;356(6336):438-442.
32. Gaj T et al. CRISPR-based antimicrobials: prospects and challenges in agriculture and environmental microbiology. *Curr Opin Biotechnol*. 2022;75:102691.



HASANUDDIN SCIENTIFIC FAIR 2025

APPENDIX

No	Author (Year)	Type of Study	Sample Type / Size	Delivery System / Target Gene	Key Method / Design	Quantitative Results (Effect Size / p value / Sensitivity / Specificity)	Main Finding / Contribution
1	Barrangou R et al. (2007)	Experimental	<i>Streptococcus thermophilus</i> phage infection; n = 2 strains	Native CRISPR immunity	Phage-challenge assay after spacer acquisition	100 % protection in spacer-positive cells (p < 0.01)	Proved adaptive immunity mechanism of CRISPR.
2	Jinek M et al. (2012)	Biochemical in vitro	Recombinant Cas9 + synthetic DNA substrates	<i>SpCas9</i> endonuclease	Cleavage assay with sgRNA guides	>90 % cutting efficiency; single PAM dependence	Established programmable DNA cleavage model.
3	Citorik RJ et al. (2014)	Experimental	<i>E. coli</i> clinical isolates n = 5	M13 phage + CRISPR targeting blaNDM-1	Phage-infection of mixed culture	95 % reduction in resistant CFU after 6 h (p < 0.001); 0 % effect on susceptible cells	Validated strain-specific CRISPR phage antimicrobial.
4	Bikard D et al. (2014)	Experimental in vivo	Murine skin infection model n = 30 mice	ΦNM1 phage + CRISPR–Cas9 targeting mecA	Topical phage application	2.5 log ₁₀ CFU reduction (p < 0.01); no microbiota change	First CRISPR phage tested in animal infection.



HASANUDDIN SCIENTIFIC FAIR 2025

5	Yosef I et al. (2015)	Experimental	<i>E. coli DH10B (pAMP); n = 3 replicates</i>	Plasmid CRISPR targeting β -lactamase	Transformation + selection	Plasmid curing rate $\approx 92\%$; β -lactam MIC $\downarrow$ 8-fold	Showed plasmid loss and restored sensitivity.
6	Rodrigues M et al. (2019)	Experimental mixed culture	<i>E. coli</i> populations $n \approx 10^6$ cells	Conjugative IncP CRISPR plasmid targeting blaCTX-M	Mating assay in liquid culture	80 % plasmid elimination within 24 h ($p < 0.05$)	Demonstrated horizontal delivery of CRISPR antimicrobials.
7	Rodríguez-Beltrán J et al. (2021)	Experimental environmental	Enterobacteriaceae microcosm $n = 8$ communities	Self-transmissible CRISPR	Simulated wastewater transfer	$\downarrow$ AMR plasmids 65 % in 72 h ($p < 0.01$)	Population-level plasmid removal demonstrated.
8	Kim JS et al. (2021)	Experimental	<i>P. aeruginosa PAO1</i> mutant library	dCas9 CRISPRi targeting efflux genes	Gene silencing + MIC testing	β -lactam MIC $\downarrow$ 3-fold ($p = 0.002$)	Proved non-lethal sensitization via CRISPRi.
9	Rauch BJ et al. (2017)	Molecular	Phage genomes $n = 12$	Anti-CRISPR proteins AcrIIA1–4	In vitro inhibition assay	50–90 % Cas9 activity block; $IC_{50} \approx 5 \mu M$	Identified anti-CRISPR escape mechanism.
10	Slaymaker IM et al. (2016)	Protein engineering	Cell-free and mammalian assays	eSpCas9 and SpCas9-HF1 variants	Off-target screening	Off-target cut $\downarrow$ 70–80 % vs wild-type Cas9	Improved specificity tools for biosafety.



HASANUDDIN SCIENTIFIC FAIR 2025

11	Cui Y et al. (2022)	Computational review	—	AI and multi-omics integration	Survey of ML algorithms	Typical sgRNA prediction AUC $\approx$ 0.91	Showed AI enhances target design accuracy.
12	Chuai G et al. (2018)	Computational	Benchmark datasets $n \approx 12\,000$ sgRNAs	DeepCRISPR model	Cross-validation	Prediction $R^2 = 0.82$; AUC = 0.93	Quantified AI accuracy for guide design.
13	Gootenberg JS et al. (2017)	Experimental diagnostic	RNA samples $n = 48$	Cas13 SHERLOCK	Lateral-flow readout	Sensitivity 98 %, specificity 95 %	Demonstrated rapid CRISPR-based AMR diagnostics.
14	Yosef I et al. (2019)	Experimental combination	<i>E. coli</i> MDR strains $n = 5$	CRISPR + β -lactam therapy	Sequential treatment	Eradication rate $\uparrow 2.3\times$ ($p < 0.05$)	Synergistic therapy validation.
15	Lin DM et al. (2022)	Review	—	Phage delivery overview	Comparative analysis	—	Summarized phage-CRISPR co-strategies.
16	Tang J et al. (2023)	Review	—	Containment & biosafety	Policy analysis	—	Outlined risk-management frameworks.
17	Wang Y et al. (2023)	Review	—	Non-viral delivery methods	Comparative	—	Identified LNP and polymer delivery advantages.



HASANUDDIN SCIENTIFIC FAIR 2025

18	Hamblin M et al. (2024)	Review	–	Next-gen programmable Cas tools	Survey	–	Forecasted future infection-control applications.
19	Murray CJL et al. (2022)	Global meta-analysis	471 million records from 204 countries	AMR mortality analysis	Systematic model	4.95 M deaths (95 % UI 3.6–6.3 M)	Quantified global AMR burden.
20	Ventola CL (2015)	Narrative review	–	Clinical impact of AMR	Economic analysis	–	Contextualized clinical urgency.
21	WHO (2015)	Policy report	–	Global Action Plan	Framework development	–	Provided governance context for innovation.
22	Tang et al. (2023)	Ethical review	–	Containment standards	Normative analysis	–	Proposed biosecurity recommendations.
23	Sun X et al. (2022)	Review	–	Microbial CRISPR biosafety	Evidence synthesis	–	Outlined kill-switch designs for field safety.
24	DiCarlo JE et al. (2015)	Experimental	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> $n = 50$ lines	Gene-drive containment	Laboratory validation	Escape frequency $< 10^{-5}$	Proved feasible containment models.



HASANUDDIN SCIENTIFIC FAIR 2025

25	Gaj T et al. (2022)	Review	–	Agricultural AMR applications	Cross-sector survey	–	Extended CRISPR use to One-Health framework.
26	Touchon M & Rocha EPC (2021)	Review	–	Prokaryotic diversification	Comparative genomics	–	Explained CRISPR evolutionary variability.
27	Hassan AY et al. (2021)	Review	–	Phage therapy delivery	Practical overview	–	Described stability and formulation issues.
28	Jia B et al. (2023)	Database update	>6000 AMR genes	CARD 2023 resource	Bioinformatics curation	Precision 95 %, Recall 92 %	Provided reference for target annotation.
29	Doench J G (2018)	Tutorial review	–	CRISPR screening design	Practical guide	–	Guided sgRNA selection standards.
30	Lin, Koskella & Lin (2022)	Review	–	Phage–bacteria coevolution	Comparative analysis	–	Linked coevolution to delivery challenges.



HASANUDDIN SCIENTIFIC FAIR 2025

31	Tang J et al. (2023b)	Review	—	Governance of gene tools	Ethical analysis	—	Policy alignment for CRISPR deployment.
32	Lin DM et al. (2022b)	Review	—	Hybrid phage–CRISPR concept	Technical overview	—	Summarized delivery integration pathways.



**Scientific
Atmosphere
18 2026**

The background is a deep blue with various abstract geometric elements. There are large, overlapping circles and triangles in lighter shades of blue. A prominent white rounded rectangle is centered on the page, serving as a container for the text. Inside this rectangle, the words "Public" and "Poster" are written in a bold, dark blue, sans-serif font, stacked vertically. The text has a subtle drop shadow effect.

Public Poster

**Ketika SESAK Napas
Menyerang, Lakukan
Pertolongan Pertama
dengan TANGKAS!**

**Caesar Putra Gattang
Nabilah Hana Zahirah Amri
Hardianis Jessen Sapan**

1st Place

Ketika **SESAK** Napas Menyerang Lakukan Pertolongan Pertama dengan **TANGKAS!**

Apa itu **ASMA**?

Asma adalah penyebab tersering sesak napas akut dan dapat membuat saluran napas tiba-tiba menyempit. Kondisi ini dianggap darurat karena sesak yang tidak ditangani dapat **mengancam nyawa**.



Tahukah Kamu?

Di dunia

1 / 30 orang
hidup dengan asma

Global Burden of Disease (2021)

Di Indonesia, tahun 2023 sebanyak

877.351 orang
hidup dengan asma

Menurut Kementerian Kesehatan
Indonesia (2023)

Waspada **SESAK**!



Sulit bernapas
secara tiba-tiba



Ekspresi wajah
tampak cemas



Sulit bicara lebih
dari beberapa kata



Ada bunyi mengi
saat bernapas



Keringat dingin
muncul mendadak

REFERENSI:

**SCAN QR
UNTUK LEBIH
LANJUT**



<https://bit.ly/TangkaSesak>

Kenali **FAKTOR RISIKO** nya!



Riwayat Keluarga

Jika orang tua atau saudara memiliki asma, risiko serangan sesak napas meningkat secara signifikan.

Asap Rokok

Asap rokok aktif maupun pasif mempersempit saluran napas dan memicu sesak napas akut.



Alergen

Debu, tungau, serbuk sari, bulu hewan, dan kandungan makanan tertentu dapat memicu peradangan saluran napas.

Polusi Udara

Polusi udara dapat mengiritasi dan mempersempit saluran napas sehingga meningkatkan risiko sesak napas.



Jangan panik! **TANGKAS!** Atasi dengan

T



Tenangkan
korban dan
cek napasnya

A



Atur posisi
condong ke
depan

N



Nilai laju,
kedalaman,
dan usaha
napas

G



Geser korban
dari pencetus
(asap/debu/
kerumunan)

K



Kendorkan
pakaian dan
berikan ruang
udara

A



Amankan
kesadaran
korban

S



Segera
hubungi 119
bila tidak
membaik

Literature Review

**Transformasi Terapi
Aterosklerosis dengan
Memanfaatkan Nanoterapi
Berbasis Makrofag dan
Mikrolingkungan Plak:
Sebuah Tinjauan Literatur**

**Muhammad Hisyam Dzaki A.
Rex Jeremy Santoso
Najwa Nur Fadillah Olli**

Transformasi Terapi Aterosklerosis dengan Memanfaatkan Nanoterapi Berbasis Makrofag dan Mikrolingkungan Plak: Sebuah Tinjauan Literatur

Muhammad Hisyam Dzaki Alimuddin, Rex Jeremy Santoso, Nazwa Nur Fadilah Ollii

Abstrak

Pendahuluan: Aterosklerosis merupakan inflamasi vaskular kronis yang mendasari tingginya mortalitas kardiovaskular global. Terapi konvensional saat ini sering terkendala oleh bioavailabilitas rendah, kurangnya spesifisitas target, dan risiko toksisitas sistemik jangka panjang. Studi ini bertujuan mengevaluasi potensi nanoterapi berbasis makrofag dan mikrolingkungan plak sebagai strategi intervensi presisi untuk mengatasi limitasi tersebut.

Metode: Tinjauan literatur dilakukan pada basis data PubMed, ScienceDirect, Nature, dan Frontier (2015–2025). Seleksi artikel didasarkan pada kriteria PICO untuk mengidentifikasi studi intervensi nanoterapi pada model aterosklerosis.

Hasil: Sintesis data menunjukkan bahwa nanoterapi secara signifikan mengungguli farmakoterapi bebas dalam efikasi terapeutik. Intervensi ini memodulasi respons imun melalui repolarisasi makrofag ke fenotipe anti-inflamasi (M2) dan supresi sitokin pro-inflamasi. Secara struktural, nanoterapi terbukti mereduksi volume inti nekrotik dan meningkatkan stabilitas plak melalui penebalan lapisan fibrosa dan deposisi kolagen. Lebih lanjut, sistem penghantaran ini menunjukkan biokompatibilitas unggul dengan memitigasi risiko hepatotoksitas yang umum ditemukan pada penggunaan statin dosis tinggi.

Simpulan: Nanoterapi berbasis makrofag dan mikrolingkungan plak menawarkan terobosan kuratif yang efektif, aman, dan presisi dalam meregulasi stabilitas plak, merepresentasikan paradigma baru penanganan aterosklerosis masa depan.

Kata Kunci: Aterosklerosis, Makrofag, Mikrolingkungan Plak, Nanoterapi.

Abstract

Introduction: Atherosclerosis is a chronic vascular inflammation underlying high global cardiovascular mortality. Current conventional therapies are often limited by low bioavailability, lack of target specificity, and risks of long-term systemic toxicity. This study aims to evaluate the potential of macrophage-based and plaque microenvironment nanotherapy as a precision intervention strategy to overcome these limitations.

Method: A literature review was conducted on PubMed, ScienceDirect, Nature, and Frontier databases (2015–2025). Article selection was based on PICO criteria to identify nanotherapy intervention studies in atherosclerosis models.

Result: Data synthesis indicates that nanotherapy significantly outperforms free pharmacotherapy in therapeutic efficacy. This intervention modulates immune responses via macrophage repolarization to the anti-inflammatory phenotype (M2) and suppression of pro-inflammatory cytokines. Structurally, nanotherapy is proven to reduce necrotic core volume and enhance plaque stability through fibrous cap thickening and collagen deposition. Furthermore, this delivery system demonstrates superior biocompatibility by mitigating hepatotoxicity risks common in high-dose statin use.

Conclusion: Macrophage-based and plaque microenvironment nanotherapy offers an effective, safe, and precise curative breakthrough in regulating plaque stability, representing a new paradigm for future atherosclerosis management.

Keyword: Atherosclerosis, Macrophage, Nanotherapy, Plaque Microenvironment.

PENDAHULUAN

Aterosklerosis merupakan penyakit inflamasi kronis yang terjadi pada pembuluh darah arteri dan menjadi penyebab utama berbagai penyakit kardiovaskular, seperti penyakit jantung iskemik dan stroke. Proses patogenesis aterosklerosis diawali oleh akumulasi partikel *low-density lipoprotein* (LDL) dan *remnant lipoproteins* pada dinding arteri, terutama pada area dengan aliran darah yang tidak lancar atau terganggu, seperti percabangan arteri. Akumulasi lipid tersebut memicu aktivasi endotel dan respons inflamasi berkelanjutan yang berperan penting dalam pembentukan serta progresi plak aterosklerotik.^[1,2]

Secara global, penyakit kardiovaskular tetap menjadi penyumbang terbesar terhadap beban penyakit. Data *Global Burden of Disease* menunjukkan bahwa jumlah penderita penyakit kardiovaskular meningkat secara signifikan dan mencapai lebih dari 523 juta orang pada tahun 2019, peningkatan ini terutama dipengaruhi oleh pertumbuhan populasi dan proses penuaan. Penyakit jantung iskemik dan stroke, sebagai manifestasi utama aterosklerosis, menyumbang mayoritas kematian akibat penyakit kardiovaskular, dengan penyakit jantung iskemik berkontribusi hampir setengah dari seluruh kematian kardiovaskular global. Temuan ini menegaskan bahwa aterosklerosis merupakan tantangan kesehatan global yang signifikan.^[3]

Besarnya beban global aterosklerosis menunjukkan bahwa strategi pencegahan dan terapi yang ada saat ini masih belum sepenuhnya efektif dalam mengendalikan progresi penyakit, terutama yang berkaitan dengan proses inflamasi kronik pada plak aterosklerotik. Inflamasi kronik progresif pada aterosklerosis disebabkan oleh mediasi imun terutama makrofag. Awalnya makrofag dibentuk oleh sel progenitor mieloid di sumsum tulang belakang dalam bentuk monosit yang nantinya akan dilepaskan ke dalam aliran darah. Monosit dapat bertambah banyak produksinya dalam kondisi-kondisi tertentu seperti

hiperkolesterolemia dimana terjadi peningkatan kadar kolesterol di dalam tubuh. Peningkatan produksi monosit dapat memasuki ruang subendotel arteri yang rentan dan berdiferensiasi menjadi makrofag. Selain makrofag yang berasal dari monosit di pembuluh darah, terdapat juga makrofag lokal yang sudah berada di dalam dinding arteri. Selebihnya, sel otot polos yang berasal dari lapisan intima arteri juga dapat berdiferensiasi menjadi sel yang mirip seperti makrofag.^[4,5]

Makrofag yang merupakan sistem imun tubuh, memiliki plastisitas dan kemampuan untuk memicu inflamasi saat dibutuhkan maupun meregulasi proses inflamasi saat tidak lagi dibutuhkan. Hal ini diatur dalam bentuk makrofag M1 untuk menghasilkan sinyal inflamasi ataupun M2 untuk meregulasi sinyal inflamasi tersebut agar tidak membahayakan tubuh. Saat seseorang mengalami kondisi hiperkolesterolemia yang berkepanjangan, makrofag akan cenderung berada dalam bentuk makrofag M1 dan akan terus menghasilkan sinyal inflamasi yang dapat merekrut lebih banyak lagi makrofag ke dalam jaringan. Makrofag kemudian akan membersihkan lipid yang menumpuk dengan cara fagositosis dan menyimpan lipid tersebut di dalam tubuhnya. Makrofag yang menelan lipid kemudian berubah menjadi *foam cell* yang terus-menerus bertambah dan berdeposit di dalam jaringan pembuluh darah sehingga mendorong progresivitas pembentukan plak aterosklerosis. Akumulasi kolesterol bebas dan asam lemak dapat meningkatkan kerentanan makrofag untuk mengalami apoptosis. Tragisnya, makrofag yang tersisa juga tidak dapat menjalankan fungsinya untuk membersihkan sel-sel mati ini sehingga akan terjadi kembali peningkatan mediator inflamasi dan pembentukan inti nekrotik pada plak yang menyebabkan plak menjadi tidak stabil dan rentan pecah.^[6,7]

Peran makrofag dalam inflamasi dan membentuk plak aterosklerotik menunjukkan bahwa mekanisme seluler memegang peranan penting dalam

progresivitas penyakit ini. Namun, terapi aterosklerosis konvensional yang tersedia saat ini sebagian besar masih berfokus pada pengendalian faktor risiko sistemik penyebab aterosklerosis, seperti hiperlipidemia, hipertensi, dan diabetes, tanpa menargetkan sel-sel penyebab terbentuknya plak secara langsung. Akibatnya, meskipun terapi farmakologis seperti statin dan agen penurun LDL lainnya telah menjadi standar pengobatan, tidak semua pasien mampu mencapai target terapi dan sebagian pasien mengalami intoleransi atau efek samping. Pendekatan yang lebih baru seperti terapi Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin tipe 9 (PCSK9) atau *Small interfering RNA* (siRNA) memang menawarkan penurunan LDL yang lebih efektif dibandingkan dengan yang sebelumnya, namun penggunaan terapi ini masih terhalang oleh biaya yang tinggi dan keterjangkauan yang rendah. Di sisi lain, intervensi revaskularisasi seperti *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) dengan penggunaan *drug-eluting stents* juga belum sepenuhnya optimal karena memiliki risiko tersendiri. Berbagai keterbatasan ini menunjukkan bahwa terapi yang ada saat ini belum mampu menargetkan mekanisme seluler aterosklerosis secara selektif, sehingga diperlukan strategi pengobatan yang lebih presisi dan berfokus mekanisme seluler penyebab plak.^[8]

Nanoterapi dapat menjadi salah satu pengembangan teknologi agen terapeutik yang dapat membantu menyelesaikan masalah aterosklerosis yang belum dapat diselesaikan oleh terapi konvensional. Nanoterapi dapat mempengaruhi makrofag maupun lingkungan plak agar kembali berfungsi normal. Pada arteri yang normal, protein matriks ekstraseluler terdiri atas kolagen IV, laminin, perlecan, dan nidogen yang menjaga homeostasis arteri serta mendukung struktural arteri. Namun, pada arteri yang terdapat plak aterosklerosis, terjadi perubahan deposisi protein matriks pada membran basal menjadi matriks pro-inflamasi, matriks seperti glikosaminoglikan bermuatan negatif ataupun fibronectin dapat menjebak faktor-faktor pertumbuhan yang akan memodulasi

proliferasi dan migrasi sel. Seiring dengan progresivitas aterosklerosis, sel-sel seperti sel endotel maupun makrofag ini dapat meningkatkan respon inflamasi yang menyebabkan inflamasi kronis serta perubahan matriks ekstraseluler yang berkelanjutan. Walaupun peran matriks ekstraseluler dalam penyakit aterosklerosis telah diketahui. Namun, mekanisme pasti yang mendasari perubahan arteri sehat menjadi arteri aterosklerosis masih menjadi tantangan tersendiri yang belum sepenuhnya terungkap. Akan tetapi, lingkungan plak memainkan peran yang penting dalam mengatur perilaku-perilaku sel, seperti aktivitas proinflamasi maupun kegiatan pembersihan sel mati oleh sel imun yakni makrofag (proses eferositosis), sehingga menargetkan lokasi spesifik pada plak aterosklerosis sangatlah krusial untuk meregulasi kembali fungsi sel ke normal. Melalui pendekatan arah terapi terhadap makrofag dan lingkungan plak aterosklerosis, nanoterapi hadir sebagai agen terapeutik yang dapat bekerja langsung pada lingkungan aterosklerotik secara spesifik dan meminimalkan efek samping sistemik. Selain itu, nanoterapi juga mampu memodulasi kerja dari makrofag dan interaksinya dengan matriks ekstraseluler sehingga mengembalikan homeostasis pembuluh darah. Inovasi ini diharapkan mampu memberikan luaran yang lebih baik, efektivitas terapeutik yang lebih optimal dengan efek samping yang minimal.^[9]

Literature Review ini bertujuan untuk membedah secara komprehensif berbagai inovasi terkait nanopartikel sebagai agen terapeutik yang berbasis makrofag serta mikrolingkungan plak pada penyakit aterosklerosis. *Literature review* ini secara mendalam mengulas terkait kerja molekuler dari sistem nanopartikel mulai dari segi penghantaran, cara kerja, efektivitas, keuntungan, hambatan kritis serta prospek nanopartikel kedepannya dalam penerapan klinis. Melalui literatur ini, diharapkan dapat dirumuskan sebuah perspektif strategis terkait potensi penggunaan nanoteknologi dalam mengatasi keterbatasan terapi

konvensional guna memastikan intervensi yang presisi dan efektif.

METODE

Literature Review ini dilakukan menggunakan metode studi pustaka. Peninjau melakukan pengumpulan dan pencarian data dari berbagai sumber jurnal ilmiah yang valid baik yang berasal dari dalam negeri maupun dari luar negeri. Proses pencarian jurnal menggunakan berbagai basis data jurnal seperti PubMed, ScienceDirect, Nature, dan Frontier. Studi yang telah dikumpulkan akan melewati skrining dan penyaringan lebih lanjut sesuai dengan kriteria inklusi yang telah disepakati peninjau, yakni: 1) Publikasi diterbitkan dalam 10 tahun terakhir yakni tahun 2015 - 2025, 2) Publikasi memenuhi kriteria PICO (*Population, Intervention, Comparison, and Outcome*) yang telah ditentukan yang terletak pada lampiran 1, 3) Publikasi memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah disepakati sebelumnya sesuai dengan lampiran 2. 4) Publikasi diterbitkan menggunakan bahasa Indonesia ataupun bahasa Inggris, 5) Peninjau menggunakan kata kunci "Aterosklerosis", "Nanoterapi", "Mikrolingkungan plak", dan "Makrofag". 6) Publikasi yang digunakan adalah publikasi yang memiliki *full text* yang dapat diakses.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kemampuan Antiinflamasi dan Modifikasi Tipe Makrofag

Salah satu bahan yang menjadi dasar penelitian untuk melawan aterosklerosis adalah *Schisandra chinensis* (Sch). Sch merupakan tanaman dengan efektivitas farmakologis yang luas terutama dengan kandungan *biphenyl cyclooctane lignans* and *polysaccharides* yang menunjukkan potensi anti-inflamasi dan anti-oksidan yang kuat. Namun, sayangnya potensi obat Sch dalam melawan penyakit aterosklerosis seringkali terhambat dikarenakan sifat kelarutan airnya yang buruk dan bioavailabilitasnya yang rendah. Oleh karena itu, untuk mengatasi batasannya obat Sch dikombinasikan bersama dengan sistem

penghantaran nanopartikel yang menawarkan solusi transformatif. Nanopartikel dapat dimodifikasi untuk mengenali lingkungan plak aterosklerosis, seperti nanopartikel pH-ROS, dimana nanopartikel ini dirancang untuk mengenali pH yang rendah serta tingkat ROS yang tinggi yang seringkali dimiliki oleh mikrolingkungan plak aterosklerosis, sehingga nanopartikel mampu memastikan penghantaran presisi obat Sch kepada targetnya.^[10]

Penelitian yang dilakukan oleh Yu et al. bertujuan untuk mengevaluasi efek antiinflamasi nanopartikel berbasis Schisandria pada model inflamasi seluler yang diinduksi oleh *oxidized low-density lipoprotein* (ox-LDL). Dalam penelitian ini digunakan dua jenis nanopartikel, yaitu Sch-NPs (*Schisandrin A-loaded nanoparticles*) sebagai nanopartikel yang mengandung senyawa aktif Sch, serta B-NPs (*blank nanoparticles*) sebagai nanopartikel kosong tanpa kandungan obat dan Sch Monomer, yang berfungsi sebagai kontrol pembanding. Hasil penelitian menunjukkan bahwa jika dibandingkan dengan kelompok kontrol, kadar IL-1 β dan MCP-1 pada kelompok yang diberi perlakuan ox-LDL meningkat secara signifikan ($p < 0,0001$), yang menandakan bahwa ox-LDL mampu menginduksi respons inflamasi seluler. Dibandingkan dengan kelompok model, pemberian monomer Sch maupun Sch-NPs sebelum induksi ox-LDL secara signifikan menurunkan kadar kedua mediator proinflamasi tersebut ($p < 0,0001$) dengan efek penurunan yang lebih besar diamati pada kelompok yang menerima Sch-NPs dosis tinggi ($p < 0,005$). Sebaliknya, pemberian B-NPs tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap kadar IL-1 β dan MCP-1 dibandingkan dengan kelompok model ($p > 0,05$). Secara keseluruhan, hasil ini mengindikasikan bahwa Sch-NPs secara signifikan mampu menghambat respons inflamasi yang diinduksi oleh ox-LDL pada sel RAW264.7 dan bahwa efek antiinflamasi tersebut bergantung pada keberadaan senyawa aktif Schisandrin A di dalam nanopartikel.^[10]

Hasil penelitian lainnya yang dilakukan oleh Deng et al. ingin menunjukkan efektivitas nanoterapi pada efek anti-inflamasi. Pada percobaan *in-vitro* digunakan nanopartikel yang berisikan *curcumin-Human Serum Albumin* (Cur-HSA). Curcumin sendiri merupakan senyawa polifenol yang memiliki efek anti-inflamasi, anti-stres oksidatif, serta mampu menurunkan kadar lemak darah dengan cara menghambat penyerapan dan sintesis lipid. Namun, penggunaan kurkumin dalam aplikasi klinis masih terbatas karena kelarutannya yang buruk dalam air serta rendahnya pemanfaatan bahan aktif tersebut oleh tubuh. Oleh karena itu, nanoterapi digunakan sebagai teknologi solutif untuk meningkatkan potensi kurkumin sebagai pengobatan.^[11]

Dalam mengukur efektivitas dari nanopartikel Cur-HSA dalam mengatasi penyakit aterosklerosis, awalnya dilakukan investigasi terkait efek anti-inflamasi nanopartikel tersebut melalui level pengukuran sitokin TNF- α , IL-1 β , and IL-10. Didapatkan bahwa nanoterapi ini dapat menghambat kerja TNF- α dan IL-1 β hingga lebih dari 90%. Selain itu, nanopartikel Cur-HSA juga mampu melakukan perubahan polarisasi makrofag M1 menjadi M2 yang ditandai dengan peningkatan rasio anti-inflamasi IL-10, sehingga melalui mekanisme kerja ini, didapatkan penurunan kondisi inflamasi dengan plak yang lebih stabil.^[11]

Sementara itu, penelitian lainnya yang dilakukan oleh Beltrán et al. menggunakan nanoterapi PRA-NV (kombinasi Pravastatin dan Nanovesikel) yang dibandingkan dengan statin bebas dalam hal kemampuan anti-inflamasi yang berfokus pada sitokin IL-1 β . didapatkan bahwa statin bebas menunjukkan respon awal yang lebih cepat dibandingkan PRA-NV. Namun, PRA-NV berhasil mencapai efikasi yang sama melalui mekanisme *sustained release*. Selain itu, Untuk melihat efektivitas terapeutik Pravastatin-NV dalam menekan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS), dilakukan uji percobaan pada sel makrofag mencit, sel HeLa kanker manusia, serta sel punca

mesenkim yang didapatkan melalui jaringan adiposa yang dipaparkan pada stress oksidatif, hasil percobaan ini memperlihatkan pravastatin-NV juga mampu menekan kadar ROS hingga di bawah kelompok kontrol (sel sehat).^[12]

Dong et al. melakukan percobaan *in vivo* yang menunjukkan perbandingan antara penggunaan *hyaluronic acid (HA)-modified hybrid macrophage membrane-liposome nanoparticles* (HA-ML@(H + R) NP), yakni nanopartikel yang dilapisi dengan membran sel, HA serta dikombinasikan dengan obat *Hydroxysafflor yellow A* (HSYA) dan Rosuvastatin (RVS) dengan pengobatan HSYA serta RVS tanpa penggunaan nanopartikel. Pada percobaan tersebut, hal pertama yang diuji adalah kemampuan untuk menurunkan kadar ROS yang berkaitan dengan peradangan kronis pada penyakit aterosklerosis, didapatkan bahwa kemampuan kombinasi NP melalui pemeriksaan fluoresensi maupun *flow-cytometry* menunjukkan kemampuan kombinasi HA-ML@(H + R) NP yang lebih superior dalam menurunkan angka ROS dibandingkan pengobatan HSYA dan RVS secara mandiri. Selanjutnya dilakukan juga pemeriksaan fenotipe makrofag M1 (melalui marker CD80) dan M2 (melalui marker CD206), menunjukkan bahwa semua obat dapat menurunkan kadar CD80 dan meningkatkan CD206, namun terapi kombinasi NP tetap menunjukkan keuntungan yang lebih, hal ini juga terlihat pada hasil produk M1 yakni IL-1 β , IL-6, and TNF- α yang mengalami penurunan yang paling besar dan peningkatan produk IL-10 oleh M2 yang paling tinggi pada terapi nanopartikel tersebut dibandingkan kedua obat sebelumnya.^[13]

Hal ini juga diperkuat oleh penelitian Francesco et al. yang mengevaluasi pengaruh Metotreksat (MTX) terhadap proses transportasi LDL, *Bone Marrow-Derived Macrophages* atau (BMDM) diinduksi menjadi sel busa (*foam cells*). Selanjutnya, sel diberikan berbagai intervensi selama 24 jam, yang meliputi: MTX bebas, liposom kosong (LIP), MTX-LIP, nanopartikel silika kosong

(SPN), dan MTX-SPN. Hasil yang ditemukan menjelaskan bahwa nanoformulasi MTX menunjukkan aktivitas anti-inflamasi superior dengan mereduksi ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti, IL-1 β , IL-6, and TNF- α hingga mencapai level sel normal. Kapasitas supresi peradangan ini melampaui efikasi MTX bebas, yang menunjukkan bahwa penggunaan *nanocarrier* mengoptimalkan internalisasi obat untuk menekan inflamasi kronis pada lesi aterosklerosis secara lebih presisi.^[14]

Penelitian selanjutnya yang dilakukan oleh Liu et al. untuk mengetahui keefektifan terpaetik dari nanopartikel menunjukkan hasil yang mirip dengan penelitian lainnya. Liu et al. membandingkan antara obat RVS bebas dengan *macrophage-membrane RVS-loaded Prussian Blue nanoparticle* (MPR-NP) yakni nanopartikel yang berisikan RVS. Perbandingan ini dilakukan karena RVS walaupun dapat digunakan sebagai anti-inflamasi dan obat penurun lipid yang baik, Rvs memiliki bioavailabilitas yang rendah, ketidakmampuan untuk langsung menargetkan plak serta efek samping yang membahayakan bagi ginjal dan hati, sehingga ingin dibuktikan apakah nanoterapi mampu meningkatkan potensi RVS dan meminimalkan efek samping. Penelitian ini berfokus pada kadar homosistein yang tinggi pada plak aterosklerosis karena kadar homosistein yang meningkat dapat meningkatkan pembentukan sel busa dan kadar inflamasi tubuh.^[15]

Homosistein (Hcy) dapat meningkatkan piroptosis makrofag (kematian makrofag yang memicu pro-inflamasi) melalui jalur TLR4/NLRP3 sehingga dengan meningkatnya piroptosis, maka inflamasi juga akan terus meningkat. Pada penelitian ini, saat diberikan pengobatan MPR-NP, ditemukan penurunan pada jalur-jalur inflamasi khususnya TLR4. Selain itu, pemberian pengobatan MPR-NP juga dapat menurunkan persentase ROS yang juga bisa diakibatkan oleh Hcy sebanyak 9.50% $\pm$ 0.30% dibandingkan dengan RVS 21.03% $\pm$ 1.03%. Selanjutnya dilakukan perbandingan terhadap NLRP3 (protein sensor dalam

makrofag penyebab inflamasi), didapatkan hasil perbandingan MPR-NP vs RVS (0.46 $\pm$ 0.03 vs 0.62 $\pm$ 0.06). Kadar *C terminal Gasdermin D* (C-GSDMD) juga turut diperhitungkan dalam penelitian ini, dimana hal ini merupakan indikator utama sel yang mengalami tahap akhir piroptosis, berdasarkan penelitian, MPR-NP berhasil menurunkan kadar C-GSDMD hingga 3.10% $\pm$ 0.47% dibandingkan RVS 6.87% $\pm$ 0.60%. Hal ini membuktikan bahwa kombinasi nanoterapi lebih superior dibandingkan RVS secara mandiri dalam menekan jalur-jalur maupun penyebab inflamasi.^[15]

Penurunan Progresivitas Plak Aterosklerosis

Selain efek anti-inflamasi, nanoterapi juga dapat digunakan untuk menurunkan progresivitas plak, salah satunya melalui metabolisme lipid. Salah satu nanoterapi kombinasi Sch-NP juga dapat menurunkan kadar akumulasi LDL pada pembuluh darah arteri. Berdasarkan hasil penelitian Yu et al. penghantaran Sch dikombinasikan dengan nanopartikel dapat menghambat jalur PI3K-AKT dimana jalur ini berperan penting dalam proses pembentukan sel busa. Selain itu dengan terhambatnya jalur PI3K-AKT, Protein SREBP-1 (*Sterol Regulatory Element Binding Protein-1*) yang berfungsi untuk meregulasi sel mensintesis lipid tidak akan aktif. Dengan demikian kombinasi Sch-NP maupun monomer Sch dosis tinggi keduanya secara efektif mampu mereduksi transformasi makrofag menjadi sel busa dan menurunkan kadar akumulasi lipid di dalam pembuluh darah arteri.^[10]

Selanjutnya, salah satu nanopartikel yang telah dibahas yakni nanopartikel Cur-HSA, melalui sebuah percobaan in-vitro berhasil menunjukkan kemampuan nanopartikel Cur-HSA dalam menghambat pembentukan sel busa. Melalui pewarnaan *Oil Red O* (ORO), sebuah makrofag diinduksi dengan ox-LDL dan diberikan nanoterapi Cur-HSA sebagai pengobatannya, didapatkan bahwa nanoterapi Cur-HSA mampu menekan

penyerapan lipid oleh makrofag sehingga terjadi penurunan jumlah sel busa. Tidak hanya menghambat terbentuknya sel busa, nanopartikel Cur-HSA juga dapat mengurangi jumlah total kolesterol yang meningkat pada makrofag terinduksi ox-LDL. Percobaan in vitro tersebut berhasil menunjukkan bahwa kombinasi nanopartikel dengan Cur-HSA mampu melebihi kurkumin bebas dalam hal keefektifan terpaetik. Penggunaan nanopartikel selain mampu mengurangi jumlah *foam cell*, juga mampu meningkatkan perbaikan fungsi sel endotel dengan mengurangi stress oksidatif dan menekan sitokin-sitokin pro-inflamasi.^[11]

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Beltrán et al. menjelaskan mengenai peran pravastatin-NV dalam *cholesterol efflux* melalui percobaan in-vitro, percobaan ini memperlihatkan kinerja yang mirip antara pravastatin-NV dan statin bebas dengan adanya pelepasan kolesterol yang signifikan dari sel busa. Hal ini menunjukkan bahwa penghantaran nanovesikel dapat tetap menjaga efektivitas obat pravastatin. Namun, Integrasi pravastatin ke dalam sistem nanovesicles (NVs) tetap memberikan keunggulan kompetitif dibandingkan terapi statin bebas melalui tiga mekanisme utama: perlindungan terhadap degradasi prematur, penargetan aktif pada lesi vaskular, dan penghindaran deteksi oleh sistem imun sehingga efek terpaetik dapat dihasilkan dengan dosis yang lebih rendah.^[12]

Hal ini juga diperkuat dengan penelitian lainnya oleh Dong et al. dimana penggunaan nanoterapi HA-ML@(H + R) NP dibandingkan dengan obat RVS atau HSYA bebas menunjukkan kadar ox-LDL yang paling rendah pada percobaan in-vivo hewan mencit. Penelitian mengenai mekanisme molekuler lebih lanjut menunjukkan bahwa nanopartikel HA-ML@(H + R) memiliki kemampuan signifikan dalam meregulasi metabolisme lipid melalui modulasi profil transkriptomik dan proteomik.^[13]

Berdasarkan analisis sekuensing RNA, perlakuan homosistein (Hcy) pada kelompok model memicu perubahan signifikan pada 676 gen yang diekspresikan secara diferensial (DEGs), yang terdiri dari 366 gen teregulasi naik dan 310 gen teregulasi turun. Sebagai perbandingan, intervensi dengan HA-ML@(H + R) NPs menghasilkan perbedaan ekspresi yang jauh lebih masif dengan temuan 2.707 DEGs (1.457 regulasi naik dan 1.250 regulasi turun) terhadap kelompok model. Pada tingkat proteomik, analisis DIA mengidentifikasi 1.996 protein yang diekspresikan secara diferensial (DEPs) pada kelompok NP dibandingkan kelompok model, jauh lebih tinggi daripada efek Hcy saja yang hanya memengaruhi 1.097 DEPs. Analisis pengayaan melalui *Gene Ontology* (GO) dan KEGG mengonfirmasi bahwa perubahan tersebut terkonsentrasi pada jalur metabolisme lipid, respons inflamasi, serta jalur pensinyalan NF- κ B dan PPAR.^[13]

Secara spesifik, analisis jaringan *Protein-Protein Interaction* (PPI) mengidentifikasi PPAR- γ sebagai regulator utama yang mengontrol metabolisme lipid. Perbandingan fungsional menunjukkan bahwa HA-ML@(H + R) NPs secara efektif menekan ekspresi reseptor *scavenger* CD36 yang sebelumnya meningkat tajam pada makrofag yang teraktivasi. Efektivitas ini tervalidasi melalui penurunan parameter lipid intraseluler yang signifikan, yaitu kadar trigliserida (TG) ($10.95 \pm 1.57\%$) dan total kolesterol (TC) ($22.80 \pm 4.25\%$) dengan intervensi nanopartikel HA-ML@(H + R), dibandingkan pada kelompok model (TG $31.30 \pm 3.63\%$, TC $56.50 \pm 6.46\%$).^[13]

Lebih lanjut, kemampuan nanopartikel ini dalam menghambat pembentukan sel busa (*foam cells*) berkaitan erat dengan restorasi fungsi autofagi. Hasil uji mCherry-GFP-LC3 menunjukkan bahwa perlakuan selama 36 jam meningkatkan jumlah bintik kuning dan merah (autofagosom dan autolisosom), yang mengindikasikan pemulihan fluks degradasi seluler yang sebelumnya terhambat pada sel busa. Hal ini didukung oleh data *Western blot*

yang menunjukkan peningkatan protein penanda ATG13 sebesar 2,01 kali lipat pada makrofag yang diberi perlakuan, diikuti dengan peningkatan kadar LC3-II dan penurunan kadar protein p62. Sebaliknya, penggunaan inhibitor klorokuin (CQ) terbukti menghentikan proses ini dengan meningkatkan akumulasi bintik kuning, yang menegaskan bahwa jalur utama pembersihan kolesterol oleh HA-ML@ (H + R) NPs memang dimediasi secara spesifik oleh aktivitas autofagi yang dipicu oleh CD36.^[13]

Analisis mikroskopik yang dilakukan oleh francesco et al. menunjukkan penurunan progresif intensitas fluoresensi pada kelompok yang diintervensi nanopartikel bermuatan MTX dibandingkan kontrol. Formulasi MTX-LIP dan MTX-SPN terbukti secara signifikan lebih efektif mereduksi lipid intraseluler daripada obat bebas ($0.09 \pm 0.009/\text{sel}$ dan $0.09 \pm 0.026/\text{sel}$ dibandingkan $0.36 \pm 0.015/\text{sel}$, $p < 0.0001$), yang mengindikasikan peningkatan efisiensi internalisasi seluler melalui sistem nanocarrier. Hasil ini diperkuat oleh kuantifikasi kolesterol total yang menunjukkan reduksi paling substansial pada durasi 24 jam. Intervensi MTX-LIP dan MTX-SPN mampu menurunkan kadar kolesterol hingga masing-masing $0.20 \pm 0.08 \mu\text{g}/\mu\text{g}$ total protein seluler dan $0.31 \pm 0.07 \mu\text{g}/\mu\text{g}$ total protein seluler, dibandingkan dengan kontrol sel busa sebesar $0.44 \pm 0.12 \mu\text{g}/\mu\text{g}$ total protein seluler.^[14]

Hal lain yang ditemukan oleh francesco et al. adalah ekspresi genetik yang diteliti menggunakan *real-time PCR* mengkonfirmasi bahwa nanoformulasi Metotreksat (MTX) efektif dalam meregulasi homeostasis kolesterol dan respons inflamasi pada makrofag. Intervensi dengan MTX-LIP dan MTX-SPN memicu peningkatan ekspresi gen ABCA1 (gen yang mengatur efluks kolesterol) disertai regulasi turun (*downregulation*) pada reseptor CD36 dan SRA-1 (gen yang mengatur influks lipid). Mekanisme ganda ini secara sinergis menghambat akumulasi lipid intraseluler.^[14]

Selanjutnya, penelitian oleh liu et al. kembali memperlihatkan kemampuan nanoterapi MPR-NP dalam menurunkan progresivitas plak, dimana penelitian ini berfokus pada ekspresi ABCA1 dan ABCG1 (yang merupakan pompa makrofag untuk mengeluarkan kolesterol). Diperlihatkan bahwa pada melalui uji in-vivo pada tikus, intensitas ABCA1 dan ABCG1 menurun pada hewan uji coba dengan peningkatan Hcy sementara saat diberikan pengobatan MPR-NP dan RVS, ABCA1 dan ABCG1 perlahan-lahan kembali meningkat, selain itu, melalui pewarnaan ORO, diperlihatkan juga bahwa kemampuan MPR-NP untuk meningkatkan pengeluaran kolesterol dan penurunan internalisasi ox-LDL dalam sel busa-terinduksi Hcy lebih superior dibandingkan percobaan pada RVS.^[15]

Stabilitas dan Perbaikan Plak

Salah satu keuntungan besar yang didapatkan dalam pengobatan nanoterapi adalah kemampuan resolusi dan perbaikan jaringannya menjadi normal yang seringkali sulit didapatkan melalui terapi konvensional. Percobaan yang dilakukan oleh Yu et al. melakukan evaluasi terkait efek Sch-NPs terhadap akumulasi plak pada aorta tikus menggunakan metode pewarnaan Oil Red O. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa, dibandingkan dengan kelompok kontrol, luas area plak aterosklerosis pada aorta tikus kelompok model yang diinduksi ox-LDL meningkat secara signifikan ($p < 0,0001$), yang mengindikasikan terjadinya akumulasi plak dalam jumlah besar. Saat dilakukan pemberian monomer Sch A maupun Sch-NPs pada berbagai dosis, terbukti secara signifikan terjadi penurunan luas area plak pada aorta tikus ($p < 0,0001$). Menariknya, efek penghambatan plak pada kelompok Sch-NPs dosis 1,25 mg/mL setara dengan kelompok monomer Sch A dosis 2,5 mg/mL. Hasil ini menunjukkan bahwa formulasi Sch dalam bentuk nanopartikel secara signifikan meningkatkan efektivitas Sch dalam menghambat akumulasi plak aterosklerotik pada aorta tikus.^[10]

Selanjutnya, dilakukan uji efektivitas nanoterapi Sch-NP dan Sch monomer dalam fungsi regeneratif, diketahui bahwa struktur pembuluh darah pada plak aterosklerosis memiliki struktur yang renggang dengan inti sel yang tidak teratur sehingga menandakan rentannya terjadi kerusakan sel dan keruntuhan plak. Melalui pengamatan histopatologi dengan pewarnaan H & E, didapatkan bahwa melalui pemberian kombinasi Sch-NP maupun Sch monomer, struktur jaringan pembuluh darah mampu direstorasi kembali menjadi rapat dan teratur sama seperti pembuluh darah yang sehat. Hal ini menandakan efektivitas pengobatan regeneratif nanoterapi secara struktural.^[10]

Selanjutnya dilakukan pemeriksaan terkait progresivitas plak aterosklerosis yang berkaitan kestabilan plak. Pada penelitian oleh Yu et al., didapatkan bahwa terdapat 3 marker yang berpengaruh terhadap progresivitas plak yakni CD68, MMP-9 dan α -SMA, dimana marker CD68 dan MMP-9 digunakan untuk menandai ketidakstabilan plak (semakin tinggi nilai kedua marker ini, maka plak akan semakin mudah ruptur) dan α -SMA merupakan marker aktivasi fibroblas adventisia yang menginisiasi perbaikan arteri, mendorong sintesis kolagen, dan kestabilan plak. Pada plak aterosklerosis, didapatkan bahwa kadar CD68 dan MMP-9 sangatlah meningkat ($p < 0.0001$) dengan kadar α -SMA yang rendah ($p < 0.0001$), yang mengindikasikan bahwa plak sangatlah tidak stabil dan rentan untuk mengalami ruptur. Namun, setelah diberikan pengobatan Sch-NP maupun Sch monomer pada model uji-coba, Sch-NP dan Sch monomer berhasil mengurangi kadar marker CD68 dan MMP-9 ($p < 0.05$) dan meningkatkan kadar α -SMA ($p < 0.0001$), dengan Sch-NP menunjukkan efek yang lebih menonjol. Hal ini mengindikasikan bahwa pengobatan kombinasi Sch-NP terbukti mampu meningkatkan kestabilan plak serta meningkatkan faktor-faktor perbaikan pada pembuluh darah arteri.

[10]

Penelitian oleh Dong et al. menunjukkan bahwa pemberian nanopartikel HA-ML@(H + R) selama delapan minggu memberikan efek terapeutik yang superior dibandingkan dengan kontrol maupun kombinasi obat bebas. Berdasarkan pencitraan ultrasonografi, pemberian nanopartikel HA-ML@(H + R) secara signifikan mereduksi ketebalan media intima (IMT) dari $0,330 \pm 0,076$ mm pada kelompok model menjadi $0,170 \pm 0,023$ mm, yang disertai dengan peningkatan diameter lumen pembuluh darah serta normalisasi kecepatan aliran darah aortik. Secara sistemik, HA-ML@(H + R) NPs juga menunjukkan efisiensi metabolisme yang sangat tinggi, terbukti dengan penurunan kadar homosistein (Hcy) serum sebesar 19,9 kali lipat dibandingkan kelompok model.^[13]

Selanjutnya, Analisis histologis melalui pewarnaan *Oil Red O* (ORO) pada seluruh lengkung aorta mengkonfirmasi reduksi dramatis pada area lesi. Kelompok yang diberi HA-ML@(H + R) NPs menunjukkan luas plak hanya sebesar $22,53 \pm 6,46\%$, kontras dengan kelompok model mencit apoE -/- yang diberi diet tinggi lemak yang mencapai $58,1 \pm 7,05\%$. Penurunan ini berkorelasi dengan perbaikan komposisi seluler di dalam plak, selain itu, terjadi penurunan drastis pada area makrofag CD68+ (dari 38,8% menjadi 8,3%) dan peningkatan signifikan pada area otot polos α -SMA (dari 15,9% menjadi 47,9%). Transformasi komposisi ini menyebabkan indeks kerentanan (*vulnerability index*) plak menurun sebanyak 8,99 kali lipat, yang mengindikasikan stabilisasi plak yang sangat baik. Lebih lanjut, HA-ML@(H + R) NPs terbukti mampu memodifikasi arsitektur plak aterosklerosis menuju fenotipe yang lebih stabil. Pewarnaan hematoxilin dan eosin (H&E) serta Masson menunjukkan bahwa intervensi nanopartikel ini mereduksi ukuran inti nekrotik secara signifikan (dari 40,13% menjadi 19,3%) dan meningkatkan ketebalan lapisan fibrosa (*fibrous cap*). Hal ini didukung oleh peningkatan kandungan kolagen yang substansial, yakni mencapai $53,23 \pm 2,53\%$ dibandingkan hanya $18,17 \pm 3,75\%$

pada kelompok model. Selain itu, ekspresi matriks metalloproteinase-9 (MMP-9), yang bertanggung jawab atas degradasi matriks dan ruptur plak, menurun drastis dari 45,47% menjadi 21,83%. Secara kolektif, temuan ini menegaskan bahwa HA-ML@ (H + R) NPs tidak hanya mengurangi beban plak secara kuantitatif, tetapi juga meningkatkan stabilitas struktural plak untuk mencegah komplikasi kardiovaskular akut.^[13]

Salah satu penelitian oleh Liu et al. juga membandingkan antara MPR-NP dan RVS bebas dalam kemampuan perbaikan plak. melalui pewarnaan ORO, dengan pemberian pengobatan MPR-NP vs RVS, didapatkan ukuran diameter plak yang menurun dengan perbandingan ($19.46\% \pm 2.65\%$ dibandingkan dengan $12.63\% \pm 2.55\%$). Selain diameter plak, stabilitas plak juga dipertimbangkan, dimana melalui pewarnaan H&E, pengobatan MPR-NP menunjukkan penurunan inti nekrotik plak melalui penurunan marker makrofag F4/80 . Selain itu, MPR-NP mampu menjaga stabilitas plak dengan menurunkan kadar MMP-9 dan CD31 (yang membuat plak mudah ruptur) sementara meningkatkan deposit kolagen pada pembuluh darah (yang memperkuat jaringan). Selain itu, pada penelitian juga disimpulkan bahwa MPR-NP memiliki efek terpaeutik yang lebih baik untuk menjaga stabilitas plak dan melakukan perbaikan pada pembuluh darah walaupun dengan dosis yang lebih sedikit dibanding RVS bebas.^[15]

Keamanan

Yu et al. telah menciptakan sistem penghantaran Sch-NPs yang menunjukkan profil keamanan biologis yang sangat baik berdasarkan serangkaian pengujian *in vitro* dan *in vivo*. Penilaian toksisitas sistemik lebih lanjut menunjukkan bahwa Sch-NPs tidak mengganggu fungsi organ vital. Parameter biokimia plasma untuk fungsi hati yaitu alanin aminotransferase (ALT) dan aspartat aminotransferase (AST) serta untuk parameter fungsi ginjal seperti blood urea nitrogen (BUN) dan kreatinin tidak menunjukkan perbedaan

signifikan antara kelompok Sch-NPs dan Sch monomer serta kelompok kontrol. Temuan ini diperkuat oleh analisis histopatologi dengan pewarnaan H&E pada lima organ seperti jantung, hati, limpa, paru, dan ginjal, dimana tidak ditemukan kelainan morfologi jaringan, seperti vakuolisasi pada hati atau kerusakan parenkim pada limpa.^[10]

Selain itu, perhitungan indeks organ tetap berada dalam rentang normal, yang menegaskan tidak adanya atrofi maupun hipertrofi organ akibat paparan nanopartikel. Secara keseluruhan, profil keamanan yang superior dan minimalnya efek samping menempatkan Sch-NP sebagai kandidat agen terapeutik yang sangat prospektif untuk pengobatan jaringan vaskular, meskipun translasinya menuju penggunaan pada manusia masih memerlukan validasi melalui uji klinis lanjutan.^[10]

Penelitian lain yang diusung oleh Tomaszewska et al. meneliti dari sistem penghantaran kolkisin menggunakan *nanocarrier* polimerik untuk mengobati aterosklerosis. Studi ini meninjau biomarker kerusakan hati yakni AST dan ALT diperiksa pada hewan uji coba, didapatkan bahwa kadar AST sedikit meningkat pada hewan jantan. Untuk kadar ALT sendiri, didapatkan kadar ALT yang sama seperti kelompok kontrol, yang menandakan tidak adanya kerusakan pada hepar.^[16]

Selain itu, pemeriksaan fungsi ginjal melalui biomarker kreatinin juga diperiksa, didapatkan nilai normal kreatinin pada hewan jenis *Mus musculus* tidak melebihi 221 U/L, sejalan dengan hal ini, hasil pemeriksaan kreatinin pada hewan uji menunjukkan kadar kreatinin yang sangat rendah (<0.156 U/L) yang mengindikasikan tidak adanya efek nefrotoksik. Hal ini juga menunjukkan hal yang sama pada pemeriksaan troponin tipe 1 di jantung dimana kadarnya tidak melebihi (30 pg/ml) yang berarti pemberian NPs-C ini aman untuk jantung. Pada penelitian tersebut juga dilakukan perbandingan pemberian kolkisin yang dibungkus oleh

nanopartikel (NPs-C) dengan pemberian kolkisin bebas, hasil uji *in vivo* menunjukkan hasil bahwa hewan uji coba yang diberikan kolkisin bebas meninggal dalam kurun waktu 3 hari dengan penurunan berat badan sebesar 20% dari berat badan awal sementara NPs-C tidak menunjukkan efek samping.^[16]

Pada model *in vivo* larva ikan zebra (*Danio rerio*), nanopartikel HA-ML@H + R menunjukkan tingkat kelangsungan hidup embrio sebesar 100%, mengungguli kelompok obat bebas yang hanya mencapai 90%. Pemantauan selama 96 jam juga tidak menunjukkan adanya gangguan pada detak jantung maupun panjang tubuh. Evaluasi jangka panjang selama 8 minggu pada mencit ApoE^{-/-} mengonfirmasi bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada parameter hematologi (leukosit, eritrosit, hemoglobin, rasio besar platelet) maupun fungsi organ vital antara kelompok perlakuan dan kontrol.^[13]

Menariknya, sistem enkapsulasi ini mampu memitigasi risiko hepatotoksitas dan nefrotoksitas yang biasanya menyertai penggunaan statin jangka panjang, terlihat dari kadar ALT dan Asam Urat yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan pemberian RVS bebas. Hasil ini divalidasi melalui studi histopatologi dengan pewarnaan H&E yang menunjukkan struktur jaringan organ utama tetap normal tanpa adanya kerusakan nyata. Secara kolektif, data ini menegaskan bahwa platform nanopartikel ini memiliki profil keamanan yang tinggi dan layak dikembangkan untuk terapi klinis penyakit kardiovaskular.^[13]

Pada penelitian oleh Liu et al. dilakukan berbagai tes biokimia dan studi patologi untuk memastikan keamanan nanoterapi MPR-NP. Pada uji *in-vivo* diperlihatkan bahwa AST dan ALT yang tidak terlalu meningkat dibandingkan kadar RVS bebas yang sangat meningkat yang menandakan hepatotoksitas tinggi. Selain itu, sel-sel hati pada kelompok RVS menunjukkan inti nukleus yang gelap dan terdapat

pembengkakan seluler yang tidak ditemukan pada pemeriksaan kelompok MPR-NP. Sehingga hal ini menunjukkan keamanan dari MPR-NP dibandingkan RVS terutama terkait dengan keamanan pengobatan.^[15]

Penghantaran Nanopartikel

Keberhasilan sistem nanoterapi yang disusun oleh Yu et al. bertumpu pada mekanisme responsivitas ganda yang memanfaatkan kadar reactive oxygen species (ROS) tinggi dan kondisi pH rendah pada lesi aterosklerosis sebagai pemicu pelepasan obat. Desain cerdas ini memastikan senyawa aktif dilepaskan secara presisi di target, sehingga meningkatkan bioavailabilitas tanpa kebocoran sistemik. Penggunaan polisakarida *Bletilla striata* (BSP) sebagai pembawa sangat strategis karena sifatnya yang inert secara farmakologis, menjamin efek terapeutik murni berasal dari muatan obat tanpa gangguan biologis dari material *carrier*.^[10]

Secara seluler, nanopartikel menargetkan makrofag yang teraktivasi oleh ox-LDL dan bekerja melalui jalur molekuler ganda. Pertama, muatan aktif mengaktivasi PPAR- γ untuk menekan reseptor CD36, yang secara efektif menghentikan asupan lemak berlebih penyebab pembentukan sel busa. Kedua, sistem ini memulihkan fluks autofagi dan aktivitas eferositosis untuk mendegradasi lipid intraseluler serta membersihkan penumpukan badan apoptotik di dalam plak. Integrasi penargetan lingkungan mikro dan regulasi jalur molekuler ini secara komprehensif mengurangi beban lipid, mendorong resolusi inflamasi, serta menstabilkan struktur plak aterosklerosis.^[10]

Sistem nanopartikel polimerik yang diteliti oleh tomaszewska et al. bertujuan mengoptimalkan rasio efikasi-keamanan kolkisin melalui enkapsulasi dalam nanopartikel polimerik. Inovasi utama terletak pada pemanfaatan *methylated β -cyclodextrin* sebagai inisiator polimerisasi guna membentuk kompleks inklusi yang meningkatkan kelarutan serta mereduksi

toksitas sistemik obat. Dibandingkan nanocarrier konvensional seperti liposom atau misel, platform polimerik ini menawarkan stabilitas struktural yang lebih unggul, efisiensi enkapsulasi yang tinggi, serta kinetika pelepasan obat yang terkendali dan berkelanjutan. Penggunaan polimer asam polilaktat (PLA) dengan arsitektur berbentuk bintang (*star-shaped*) secara signifikan meningkatkan kapasitas pemuatan obat dibandingkan sistem polimer linear. Dengan sifat biokompatibel dan biodegradabel, sistem ini dirancang untuk memodulasi respons inflamasi pada aterosklerosis melalui peningkatan biodistribusi dan perlindungan obat yang optimal, sekaligus meminimalkan imunogenisitas untuk mencapai penghantaran yang aman dan efektif.^[16]

Guna mengatasi hambatan kelarutan dan penetrasi inti lipid plak aterosklerosis, Deng et al mengembangkan sistem nanopartikel CS/PArg@Cur-HSA yang mengandalkan strategi transformasi ukuran. Nanopartikel ini dioptimalkan pada ukuran 100–200 nm selama sirkulasi sistemik untuk stabilitas, namun mampu melepaskan kompleks inti berukuran di bawah 40 nm saat mencapai situs inflamasi. Reduksi ukuran ini sangat krusial untuk memfasilitasi penetrasi trans-endotelial dan difusi mendalam menuju makrofag yang terkubur di dalam inti lipid plak.^[11]

Secara fungsional, Deng et al menambahkan lapisan *Chondroitin Sulfate* (CS) yang berperan sebagai ligan spesifik yang menargetkan reseptor CD44 pada sel endotel teraktivasi. Setelah penetrasi, komponen *Polyarginine* (PArg) bertindak sebagai peptida penembus sel yang memfasilitasi translokasi transmembran kurkumin melalui interaksi elektrostatik. Mekanisme ini memastikan akumulasi intraseluler yang tinggi pada makrofag, sehingga mampu memberikan efek anti-inflamasi dan pembersihan lipid secara sinergis. Dengan memadukan penargetan ligan dan fleksibilitas ukuran, sistem ini secara efektif memutus siklus inflamasi antara endotel dan makrofag untuk stabilisasi plak yang lebih optimal.^[11]

Beltrán et al. memanfaatkan nanovesikel (NV) yang direkayasa dari membran makrofag RAW 264.7 untuk menghantarkan Pravastatin (PRA) secara presisi. Keunggulan utama platform ini adalah menggunakan sistem yang biomimetik, yang memiliki kemampuan meniru sifat biologis sel induk, yang memungkinkan NV menghindari eliminasi oleh sistem imun (RES) serta melakukan penargetan homotipik menuju endotel vaskular yang meradang.^[12]

Secara molekuler, retensi reseptor CD49d dan CD11b pada permukaan NV menjamin interaksi spesifik dengan jaringan target, serupa dengan mekanisme rekrutmen monosit alami pada lesi aterosklerosis. Karakterisasi fungsional menunjukkan bahwa NV ini memiliki biokompatibilitas tinggi dan profil pelepasan obat yang terkendali. Integrasi enkapsulasi PRA ke dalam NV tidak hanya menjaga stabilitas obat tetapi juga meningkatkan pembersihan kolesterol bebas dari sel busa serta menekan sekresi sitokin pro-inflamasi secara signifikan. Dengan menggabungkan kamuflase biologis dan afinitas molekuler, sistem ini menawarkan pendekatan inovatif yang efektif untuk modulasi inflamasi dan beban lipid pada plak aterosklerosis.^[12]

Sistem penghantaran nanopartikel biomimetik selanjutnya yang dikembangkan oleh Dong et al. berbasis liposom yang memuat rosuvastatin dan hydroxysafflor yellow A, kemudian dilapisi oleh membran makrofag dan dimodifikasi dengan asam hialuronat untuk meningkatkan presisi terapi aterosklerosis. Lapisan membran makrofag berfungsi sebagai kamuflase biologis untuk meningkatkan biokompatibilitas dan kemampuan pengenalan lesi inflamasi, sementara asam hialuronat memungkinkan penargetan aktif melalui reseptor CD44 yang tereksresi tinggi pada plak aterosklerosis. Selain itu, nanopartikel ini dirancang responsif terhadap kondisi pH asam mikrolingkungan plak, sehingga pelepasan obat terjadi secara selektif di lokasi peradangan saja. Strategi penghantaran ini meningkatkan akumulasi obat di lesi, mengurangi

distribusi nonspesifik, serta memungkinkan efektivitas terapeutik yang lebih tinggi dengan dosis lebih rendah, sehingga berkontribusi pada penghambatan pembentukan *foam cell*, regulasi metabolisme lipid, dan stabilisasi plak aterosklerosis.^[13]

Inovasi utama yang digagas oleh Francesco et al. dalam sistem penghantarannya ini terletak pada pengembangan konjugat lipid-MTX yang disintesis melalui reaksi antara Metotreksat dengan rantai lipid *1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine* (DSPE). Berbeda dengan metode enkapsulasi obat tradisional, penggunaan konjugat DSPE-MTX ini dirancang secara strategis untuk meningkatkan kapasitas pemuatan obat sekaligus memfasilitasi efisiensi penghantaran molekul anti-inflamasi ke dalam kompartemen intraseluler makrofag. Strategi integrasi konjugat ini diterapkan pada dua platform nanopartikel yang berbeda, yaitu sistem polimer dan sistem lipid. Pada nanopartikel polimer berbentuk sferis (MTX-SPN), DSPE-MTX didispersikan sebagai muatan utama di dalam inti hidrofobik. Sementara itu, pada formulasi liposom (MTX-LIP), DSPE-MTX diintegrasikan langsung ke dalam struktur *lipid bilayer*, sehingga konjugat tersebut menjalankan fungsi ganda sebagai agen terapeutik sekaligus komponen struktural membran. Pendekatan integrasi lipid-obat ini memungkinkan stabilisasi molekul aktif yang lebih baik dan optimalisasi interaksi seluler, yang secara efektif meningkatkan kemampuan partikel dalam memodulasi penyerapan lipid dan menekan inflamasi pada plak aterosklerosis.^[14]

Inovasi sistem penghantaran yang dibuat oleh Liu et al. terletak pada pengembangan nanopartikel biomimetik yang mengintegrasikan membran makrofag (Mø_m) sebagai pelapis luar inti *Prussian Blue* (PB) bermuatan Rosuvastatin sehingga disebut MPR NPs. Penggunaan membran makrofag berfungsi sebagai strategi kamuflase biologis untuk meningkatkan waktu sirkulasi dengan menghindari eliminasi imun, sekaligus memberikan

kemampuan penargetan aktif ke lokasi plak aterosklerosis melalui pengenalan reseptor alami. Sistem ini dirancang secara spesifik untuk mengintervensi kaskade inflamasi melalui inhibisi jalur TLR4/HIF-1 α /NLRP3. Dengan menekan aktivasi inflamosome NLRP3, MPR NPs secara efektif menghambat piroptosis makrofag, suatu bentuk kematian sel pro-inflamasi yang dipicu oleh meningkatnya kadar homosistein (Hcy). Selain efikasi pada lesi vaskular, inovasi ini mencakup regulasi sistemik terhadap metabolisme dan mikrobiota usus, menjadikannya pendekatan nanomedisin komprehensif yang mampu menstabilkan plak sekaligus memperbaiki profil metabolik secara simultan.^[15]

Tantangan Nanoterapi dan Solusi yang ditawarkan

Tantangan klinis utama dalam penggunaan teknologi nanoterapi terletak pada mekanisme pertahanan tubuh yang sangat kompleks, saat nanopartikel diadministrasikan masuk ke dalam tubuh, sistem imun tubuh akan mengidentifikasi nanopartikel sebagai benda asing dan berusaha membersihkannya, sehingga walaupun nanopartikel dimodifikasi dan diberikan target ligand, seringkali penghantaran nanopartikel sulit mencapai lokasi kerjanya dikarenakan kebanyakan nanopartikel dikenali dan dihancurkan oleh sistem retikuloendotelial (RES) sebelum berhasil mencapai targetnya. Walaupun, nanopartikel berhasil mencapai targetnya, sebagian besar dosis obat telah hilang dan hanya sedikit yang dapat berfungsi optimal. Oleh karena itu, melalui pemahaman bahwa sel tubuh mengenali lingkungannya. Saat ini pengembangan nanoteknologi digabungkan dengan *biomimetic-coating* dimana nanopartikel diselubungkan dengan membran sel normal yang terdapat pada tubuh sehingga nanopartikel tidak dianggap benda asing dan dihancurkan.^[17,18]

SIMPULAN

Berdasarkan tinjauan literatur yang komprehensif, dapat disimpulkan bahwa nanoterapi berbasis makrofag

dan mikrolingkungan plak menawarkan terobosan transformatif dalam manajemen aterosklerosis dibandingkan dengan terapi konvensional. Inovasi nanoterapi terbukti secara signifikan mampu mengatasi keterbatasan farmakokinetik obat bebas melalui mekanisme perlindungan, penargetan presisi, dan pelepasan terkendali (*sustained release*). Secara biologis, pendekatan ini berhasil memutus siklus inflamasi kronis dengan mereprogram fenotip makrofag dari pro-inflamasi (M1) menjadi pro-resolusi (M2), menekan sekresi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, serta memulihkan fungsi eferositosis dan autofagi yang krusial untuk pembersihan lipid intraseluler

Lebih lanjut, intervensi nanoterapi menunjukkan keunggulan superior dalam aspek struktural dan fungsional vaskular. Data *in vivo* mengonfirmasi bahwa penggunaan sistem penghantaran biomimetik mampu mereduksi luas area plak aterosklerosis secara drastis, mengecilkan inti nekrotik, serta meningkatkan ketebalan *fibrous cap* melalui peningkatan deposisi kolagen dan ekspresi α -SMA, yang secara kolektif meningkatkan stabilitas plak dan mencegah risiko ruptur. Efektivitas ini dicapai dengan dosis obat yang lebih rendah dibandingkan pemberian obat bebas, sehingga meminimalkan risiko toksisitas sistemik pada organ vital seperti hati dan ginjal, sebagaimana dibuktikan oleh profil biokompatibilitas dan keamanan yang tinggi pada berbagai uji praklinis

Secara keseluruhan, integrasi teknologi nanocarrier dengan strategi biomimetik (seperti pelapisan membran sel) berhasil mengatasi hambatan pembersihan oleh sistem retikuloendotelial (RES), memungkinkan akumulasi obat yang lebih tinggi di lokasi target. Dengan demikian, nanoterapi berbasis makrofag dan mikrolingkungan plak merepresentasikan paradigma baru pengobatan presisi yang tidak hanya menargetkan gejala, tetapi juga meregulasi mekanisme seluler dan molekuler dasar patogenesis aterosklerosis, menjadikannya kandidat

terapi yang sangat menjanjikan untuk transisi ke tahap uji klinis

SARAN

Guna merealisasikan potensi nanoterapi sebagai solusi klinis yang nyata, penelitian mendatang harus memprioritaskan pengembangan protokol manufaktur yang *scalable* dan hemat biaya (*cost-effective*) untuk mengatasi hambatan ekonomi yang selama ini membatasi aksesibilitas terapi mutakhir. Fokus harus diarahkan pada simplifikasi sintesis nanopartikel biomimetik agar dapat diproduksi secara massal dengan harga terjangkau, sehingga mampu bersaing dengan terapi konvensional yang lebih murah namun kurang efektif. Paralel dengan upaya efisiensi produksi, akselerasi menuju uji klinis pada manusia menuntut validasi pra-klinis yang lebih ketat pada model hewan non-rodensia serta evaluasi toksisitas jangka panjang yang komprehensif guna menjamin standar keamanan tertinggi. Dengan memadukan strategi manufaktur yang ekonomis dan bukti keamanan klinis yang solid, inovasi ini diharapkan dapat segera bertransformasi dari temuan laboratorium menjadi standar baru pengobatan aterosklerosis yang presisi dan inklusif bagi masyarakat luas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pahwa R, Jialal I. Atherosclerosis. National Library of Medicine. StatPearls Publishing; 2023.
2. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(6):1—38.
3. Nedkoff L, Briffa T, Zemedikun DT, Herrington S, Wright FJ. Global Trends in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Clinical Therapeutics*. 2023;45(11):1087—1091.
4. Poznyak AV, Nikiforov NG, Starodubova AV, Popkova TV, Orekhov AN. Macrophages and Foam Cells: Brief Overview of Their Role, Linkage, and Targeting

- Potential in Atherosclerosis. *Biomedicines* 2021;9(9):1—12.
5. Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage Phenotype and Function in Different Stages of Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016;118(4):653—67.
6. Luo Y, Duan H, Qian Y, Feng L, Wu Z, Wang F, et al. Macrophagic CD146 promotes foam cell formation and retention during atherosclerosis. *Cell Research*. 2017;27(3):352—372.
7. Hou P, Fang J, Liu Z, Shi Y, Agostini M, Bernassola F, et al. Macrophage polarization and metabolism in atherosclerosis. *Cell Death & Disease*. 2023;14(10):1—14.
8. Hetherington I, Totary-Jain H. Anti-atherosclerotic therapies: Milestones, challenges, and emerging innovations. *Molecular Therapy*. 2022;30(10):3106—3117.
9. Pandit R, Yurdagul A. The Atherosclerotic Plaque Microenvironment as a Therapeutic Target. *Current Atherosclerosis Reports*. 2025;27(47):1—12.
10. Yu J, Zhang X, Liu X, Li L, Song H, Ma Y, et al. Schisandra chinensis-derived bioactive constituents loaded in pH-ROS dual-responsive polysaccharide nanoparticles for atherosclerosis treatment. *Phytomedicine*. 2025;149(157536):1—18.
11. Deng Y, Deng X, Li Y, Tian J, Wu M, Tang J, et al. Size-adjustable nanoparticles co-target macrophages and endothelial cells for enhanced atherosclerosis therapy. *Colloids and Surfaces B Biointerfaces*. 2025;255(114952):1—13.
12. Beltrán O, Costa-Santos A, Luna M, Abelenda O, Ogando A, Topete A, et al. Cell Membrane-based Nanovesicles as Potential Drug Delivery Systems for Atherosclerosis Therapy. *Colloids and Surfaces B Biointerfaces*. 2025;257(115190):1—15.
13. Dong X, Suo Y, Yu J, Yu F, Li F, Zheng J, et al. Biomimetic Nanoparticles Simultaneously Targeting Modulation of Lipid Metabolism and Phenotype of Macrophages for Programmed Atherosclerosis Management. *ACS Nano*. 2025;19(28):25628—25644.
14. Francesco V. D, Gurgone D, Palomba R, Ferreira MFMM, Catelani T, Cervadoro A, et al. Modulating Lipoprotein Transcellular Transport and Atherosclerotic Plaque Formation in ApoE^{-/-} Mice via Nanoformulated Lipid – Methotrexate Conjugates. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2020;12(34):37943—37956.
15. Liu D, Yang A, Li Y, Li Z, You P, Zhang H, et al. Targeted delivery of rosuvastatin enhances treatment of HHcy-induced atherosclerosis using macrophage membrane-coated nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2024;14(9):100937—7.
16. Agata Tomaszewska, Kost B, Marek Brzeziński, Martyna Nowicka, Krupa M, Tomasz Rechciński, et al. Targeted and safe delivery of colchicine via polymeric nanocarriers for potential atherosclerosis therapy with in vitro and in vivo evaluation. *Scientific Reports*. 2025;15(1):31334—31353.
17. Gao C, Huang Q, Liu C, Kwong CHT, Yue L, Wan JB, et al. Treatment of atherosclerosis by macrophage - biomimetic nanoparticles via targeted pharmacotherapy and sequestration of proinflammatory cytokines. *Nature Communications*. 2020;11(2622):1—12.
18. Luo T, Zhang Z, Xu J, Liu H, Chen L, Huang G, et al. Atherosclerosis treatment with nanoagent: potential targets, stimulus signals and drug delivery mechanisms. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2023;11(1205751):1—21.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Tabel PICO

NO	PICO	Penjelasan
1	Population	- Model hewan aterosklerosis (misalnya mice ApoE^{-/-}, LDLR^{-/-}), dan/atau - Model seluler yang relevan (makrofag, foam cells, sel endotel dalam kondisi aterogenik)
2	Intervention	Nanoterapi atau nanopartikel yang secara spesifik menargetkan makrofag dan mikrolingkungan plak dengan tujuan terapeutik (anti-inflamasi, anti-aterogenik, stabilisasi plak)
3	Comparison	Terapi yang diberikan tanpa penggunaan nanopartikel.
4	Outcome	Outcome biologis & molekuler - Penurunan aktivasi makrofag proinflamasi (M1 → M2 shift) - Penurunan sitokin inflamasi (TNF-α, IL-6, IL-1β) Outcome struktural - Penurunan ukuran plak aterosklerosis - Peningkatan stabilitas plak Outcome fungsional - Perbaikan fungsi endotel - Penurunan progresivitas aterosklerosis Outcome Lainnya - Keamanan (toksisitas)

Lampiran 2. Kriteria inklusi dan Eksklusi

Inklusi	Eksklusi
Population : Pasien manusia dengan diagnosis aterosklerosis, dan/atau model hewan aterosklerosis, dan/atau model seluler yang relevan (makrofag, foam cells, sel endotel dalam kondisi aterogenik). Intervention : Penggunaan nanoterapi atau nanopartikel yang secara spesifik menargetkan makrofag. Comparison : Terapi konvensional atau kelompok kontrol (saline, vehicle, atau plasebo) pada pasien, model hewan, atau model sel. Outcome : Efektivitas nanoterapi terhadap aterosklerosis yang dilaporkan	Artikel dengan teks lengkap tidak dapat diakses. Artikel dengan bahasa selain Inggris atau Indonesia. Studi nanoteknologi yang tidak menargetkan makrofag atau tidak membahas mikrolingkungan inflamasi aterosklerosis. Studi pada penyakit kardiovaskular selain aterosklerosis tanpa relevansi mekanistik yang jelas. Laporan kasus, seri kasus, editorial, commentary, atau opini tanpa data ilmiah.

melalui, penurunan inflamasi makrofag atau sitokin proinflamasi, penurunan ukuran atau progresivitas plak aterosklerosis, peningkatan stabilitas plak atau perbaikan fungsi vaskular dan data keamanan, bio-distribusi, atau efisiensi targeting Desain Studi : Studi in vitro, in vivo, studi translasi, atau studi klinis awal yang mengevaluasi mekanisme, efektivitas, atau implikasi klinis nanoterapi bertarget makrofag. Ketersediaan data : Artikel menyediakan data eksperimen atau deskriptif yang cukup untuk menilai mekanisme kerja, efektivitas, dan implikasi klinis nanoterapi. Tipe Publikasi dan Bahasa : Artikel berupa penelitian asli yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir (2015 - 2025), diterbitkan dalam bahasa Inggris atau Indonesia.	Studi tanpa kelompok pembanding atau tanpa evaluasi outcome yang relevan. Data yang tidak lengkap, tidak dapat diekstraksi, atau duplikasi publikasi.
--	---

EXIT 2026

**Expo dan Seminar Ilmiah
Tahunan**

Scientific Essay

**Lepto-Grade : Platform
Diagnostik Portabel
dan Stratifikasi Risiko
Leptospirosis Berbasis
Artificial Intelligence dan
Mikrofluida
Multiplex untuk Triase Pasca
Banjir**

Nurqalbi Putri Mulyani

Finalist

ESAI ILMIAH

LEPTO-GRADE : PLATFORM DIAGNOSTIK PORTABEL DAN STRATIFIKASI RISIKO LEPTOSPIROSIS BERBASIS *ARTIFICIAL INTELLIGENCE* DAN MIKROFLUIDA MULTIPLEX UNTUK TRIASE PASCA BANJIR.



Disusun Oleh :

Nurqalbi Putri Mulyani (C011241133)

Expo Ilmiah dan Seminar Tahunan 2026

Medicalstudent Research Centre

Natural disasters do not only destroy infrastructure; they also reshape the landscape of disease.

Banjir merupakan bencana hidrometeorologi yang paling sering terjadi di Indonesia (1). Data terbaru mencatat bahwa banjir di Sumatera telah menimbulkan 1.157 korban jiwa dan melumpuhkan sistem fasilitas publik (2). Namun dampaknya tidak hanya pada kerusakan lingkungan, tetapi juga menimbulkan efek kesehatan yang signifikan. Mantan Direktur Penyakit Menular WHO Asia Tenggara, Prof. Tjandra Yoga Aditama, menyatakan bahwa fase pascabanjir merupakan periode krusial dengan risiko peningkatan cepat penyakit infeksi serta potensi terjadinya Kejadian Luar Biasa (KLB) (3). Penyakit zoonosis menjadi salah satu ancaman utama dalam kondisi ini, terutama leptospirosis (4).

Penyakit leptospirosis disebabkan oleh bakteri *Leptospira* yang terdapat pada air atau tanah yang terkontaminasi urin hewan terinfeksi dan masuk ke tubuh manusia melalui kulit yang tidak utuh, selaput lendir, atau inhalasi air terkontaminasi (5). Hingga saat ini, terdapat satu juta kasus leptospirosis dengan 60.000 kematian setiap tahunnya di dunia (6). Di Indonesia, angka kasus leptospirosis juga dilaporkan meningkat dalam dua tahun terakhir mengikut dengan pola musim hujan yang terjadi (7). Maka dari itu, diperlukan pemahaman mengenai gejala dari penyakit ini.

Leptospirosis menimbulkan spektrum gejala klinis yang luas, dari demam non spesifik hingga keterlibatan multiorgan. Penyakit ini memiliki waktu inkubasi antara 2-30 hari dengan rata-rata berlangsung 7-10 hari (4). Leptospirosis juga memiliki perjalanan penyakit bifasik, di mana fase awal ditandai oleh demam, menggigil, sakit kepala, nyeri otot, muntah, dan diare, sedangkan fase lanjut ditandai oleh manifestasi berat berupa kerusakan ginjal atau hati serta peradangan sistem saraf pusat, termasuk meningitis (8). Dengan demikian, sangat diperlukan penegakan diagnosis yang tepat untuk leptospirosis.

Umumnya diagnosis leptospirosis dilakukan dengan melihat komponen pendekatan klinis, epidemiologi, dan pemeriksaan laboratorium (9). Gejalanya yang hampir sama dengan penyakit tropis lainnya menjadi salah satu alasan pentingnya dilakukan pemeriksaan laboratorium (10). Pada pemeriksaan laboratorium, *Microscopic Agglutination Test* (MAT), kultur *Leptospira*, dan

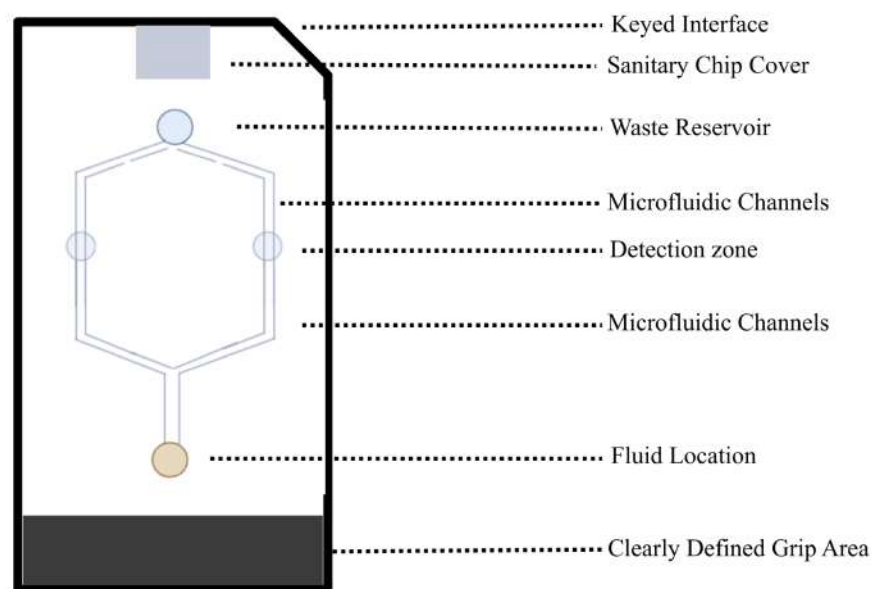
Polymerase Chain Reaction (PCR) menjadi salah satu *gold standard* dalam mengonfirmasi diagnosis (9). Namun, pemeriksaan ini masih memiliki limitasi, seperti MAT yang kurang sensitif pada fase awal, kultur yang membutuhkan waktu yang lama, serta PCR yang tidak mudah untuk diakses oleh seluruh fasilitas kesehatan (9,11,12). Padahal penanganan dini dan tepat dapat mengurangi angka kematian pasien leptospirosis (13). Oleh karena itu, diagnosis dini dan mudah diakses menjadi salah satu kunci untuk mencegah prognosis yang buruk pada pasien leptospirosis terutama saat kondisi pascabencana.

Deteksi dini memungkinkan intervensi pada fase kritis, meningkatkan luaran pasien sekaligus mengoptimalkan pemanfaatan sumber daya kesehatan (14). Dalam hal ini, biosensor menawarkan deteksi dini penyakit karena memiliki sensitivitas tinggi, efisien secara biaya, bersifat portabel, serta mampu menyediakan data waktu nyata (15). Di sisi lain, penerapan AI dalam sistem kesehatan dapat melihat data medis secara cepat dan akurat dan menurunkan waktu diagnosis (16). Sehingga, perpaduan biosensor dan AI berpotensi mentransformasi proses deteksi dan penanganan penyakit menular seperti leptospirosis.

Sebagai implementasi konsep tersebut, Lepto-Grade dikembangkan sebagai alat diagnosis portabel yang memadukan biosensor mikrofluida multiplex dan AI. Perangkat ini diharapkan menjadi alternatif laboratorium sentral yang sering tidak berfungsi pascabencana, khususnya banjir, dan digunakan untuk triase pasien dengan gejala awal leptospirosis. Dalam satu sistem, Lepto-Grade mampu mendeteksi bakteri leptospirosis sekaligus mengisyaratkan timbulnya penyakit secara cepat, dengan dukungan AI untuk meminimalkan kesalahan interpretasi hasil (17). Kebaruan dari Lepto-Grade terletak pada pendekatan multiplex yang mengombinasikan deteksi antigen dan antibodi *Leptospira* dalam satu perangkat, serta integrasi algoritma AI untuk melihat timbulnya penyakit secara real-time, yang masih jarang diterapkan pada alat diagnosis leptospirosis.

Desain perangkat ini akan seolah-olah menyerupai glukometer digital yang familier, baik oleh tenaga medis ahli maupun tenaga medis pemula. Teknologi ini akan didukung oleh konsep *cartridge* mikrofluida sekali pakai, yang dirancang untuk menghapus prosedur pencampuran reagen manual yang rumit dan rentan

kontaminasi. Cartridge mikrofluida sekali pakai dilengkapi fitur *keyed interface* untuk menjamin ketepatan pemasangan ke perangkat serta *fluid location* guna memfasilitasi pengambilan sampel darah secara praktis. Struktur perangkat ini dirancang khusus untuk mobilitas tinggi di lokasi bencana dengan menyertakan penutup *sanitation chip cover* dan *clearly defined grip area* untuk memastikan kesterilan serta kemudahan pengoperasian bagi tenaga medis pemula. Mekanisme internalnya mendukung otomatisasi aliran fluida pasif menuju *detection zone* menggunakan prinsip kapilaritas, sementara sisa spesimen akan tertampung secara aman di dalam *waste reservoir* untuk menjaga kebersihan alat. Untuk desainnya dapat dilihat pada **gambar 1**.



Gambar 1. Desain Catridge Mikrofluida

Perangkat juga harus dikembangkan dengan spesifikasi fisik yang ringkas dan kuat untuk mendukung dan melindungi alat saat dimobilisasi ke tempat terjadi bencana seperti banjir. Rencana desain yang mekanis ini menjadi faktor mendasar agar teknologi tersebut berpotensi diadopsi secara luas hingga ke daerah terpencil. Untuk melihat rancangan desain perangkat ini, dapat dilihat pada **gambar 2**.



Gambar 2. Desain Perangkat Lepto-Grade

Proses diagnosis akan dimulai dengan pengambilan sampel darah kapiler dari ujung jari (*finger-prick*) yang relatif minim trauma bagi pasien. Volume spesimen diharapkan jauh lebih sedikit dibandingkan pengambilan darah vena yang membutuhkan flebotomi. Prinsip fisika kapilaritas pada *chamber* mikrofluida memungkinkan penyedotan volume darah secara minimal dan otomatis tanpa memerlukan alat bantu pipet tambahan (18). Otomasi aliran fluida pasif ini diterapkan sebagai upaya mengurangi risiko *human error* saat preparasi sampel di situasi lapangan yang kacau. Selain itu, desain *cartridge* dirancang akan mendeteksi infeksi bertumpu pada beberapa identifikasi biomarker berupa :

1. Antigen *Leptospira* (LPS/OMP)

Antigen *Lipopolysaccharide* (LPS) merupakan parameter konfirmasi keberadaan bakteri (19). Deteksi ini dapat dilakukan dengan melihat struktur antigen yang umumnya ada pada fase akut bahkan sebelum antibodi terbentuk (20). Konsep ini membuat leptospirosis dapat didiagnosis secara dini dari penyakit tropis lain dengan gejala serupa, seperti Demam Berdarah Dengue.

Alat ini akan dikembangkan untuk memungkinkan deteksi dini leptospirosis melalui pengikatan antigen *electron transfer flavoprotein subunit beta* (EtfB) yang beredar dalam darah. Secara teknis, antigen EtfB akan berikatan secara spesifik dengan aptamer EtfB yang terimobilisasi pada permukaan biosensor, sehingga keberadaan antigen positif memicu perubahan sinyal elektrokimia yang dapat terukur (20). Teknologi sensor

elektrokimia ini diharapkan dapat menangkap sinyal antigen tersebut dengan sensitivitas yang memadai sehingga menjadi indikator status keberadaan bakteri pada tubuh pasien.

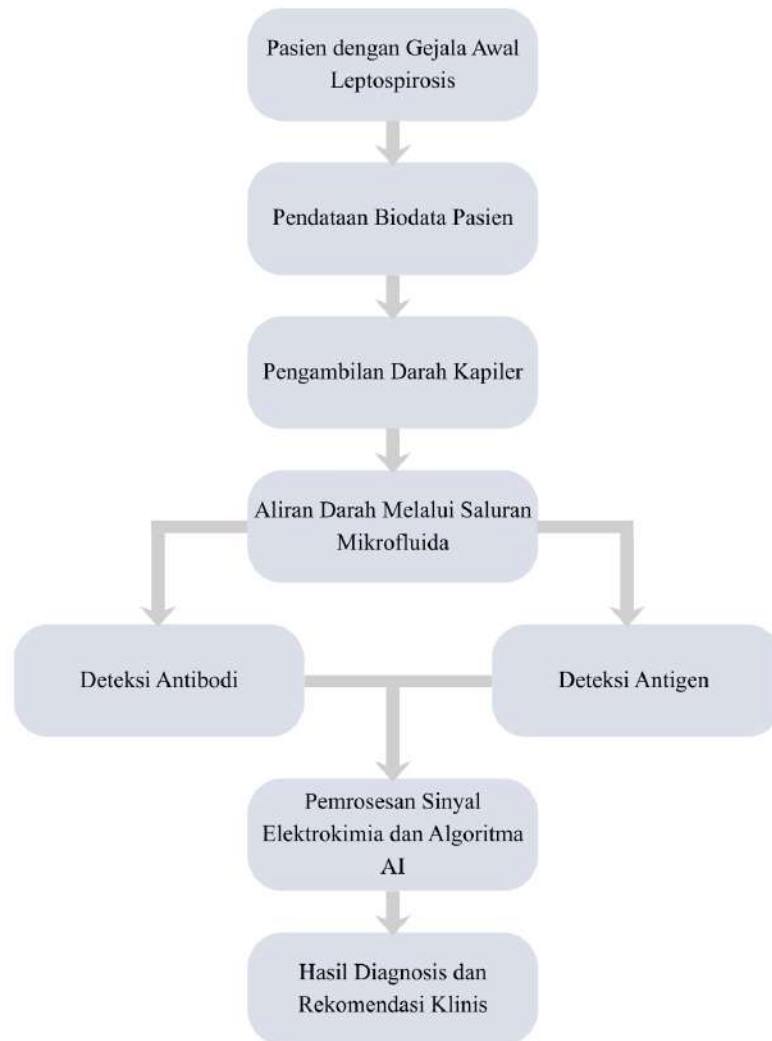
2. Antibodi *Leptospira*

Antibodi terhadap *Leptospira* merupakan penanda respon imun yang terbentuk setelah paparan antigen bakteri (21). Pembentukan antibodi, khususnya IgM, umumnya terjadi beberapa hari setelah timbulnya infeksi dan mencapai kadar terdeteksi pada fase akut–subakut, sehingga sering digunakan sebagai dasar diagnosis laboratorium berbasis serologi (21). Pendekatan ini memungkinkan konfirmasi leptospirosis, namun memiliki batasan pada fase awal penyakit ketika antibodi belum terbentuk optimal (21).

Dalam pendekatan berbasis antibodi, alat diagnostik biosensor dikembangkan untuk mendeteksi antibodi spesifik *anti-Leptospira* yang beredar dalam darah pasien. Secara molekul, teknologi sensor elektrokimia ini akan dibuat dengan mengimobilisasi antigen LPS *Leptospira* pada permukaan elektroda emas untuk menangkap antibodi spesifik *anti-Leptospira* dalam serum pasien (22). Pendekatan ini diharapkan dapat menyediakan metode serodiagnosis leptospirosis yang cepat, sensitif, dan mudah diterapkan pada layanan kesehatan primer, khususnya sebagai alat konfirmasi infeksi pada fase penyakit akut–subakut.

Sinyal elektrokimia dari kedua biomarker tersebut kemudian akan diproses secara sekaligus oleh algoritma AI. Sistem akan melihat reaksi dari kedua jenis pemeriksaan tersebut untuk menentukan keberadaan leptospirosis sekaligus memperkirakan onset penyakit. Output diagnosis beserta rekomendasi klinis, seperti rujuk atau pemantauan rawat jalan akan ditampilkan langsung di layar digital yang dapat diimpor ke rekam medis elektronik pasien. Logika pengambilan keputusan ini didasarkan pada diagram alur kerja klinis dan hasil penelitian yang jelas untuk menjamin transparansi medis. Pada intinya, implementasi AI berupaya mengonversi data biologis yang kompleks menjadi keputusan klinis yang lebih sederhana, cepat, dan terukur. Dalam konteks klinis, Lepto-Grade diposisikan sebagai alat skrining dan triase awal untuk mendukung pengambilan keputusan

dini di layanan kesehatan primer dan kondisi pascabencana. Untuk memahami mekanisme sistem kerja secara keseluruhan, berikut **flowchart** Lepto-Grade :



Gambar 3. Flowchart Diagnosis Menggunakan Lepto-Grade

Selain itu, keberhasilan Lepto-Grade sebagai alat diagnosis tidak hanya bergantung pada AI yang ada di dalamnya, tetapi juga pada keterlibatan aktif berbagai pihak yang berwenang. Pemerintah khususnya dinas kesehatan perlu memastikan regulasi, distribusi, serta integrasi data dengan sistem kesehatan berjalan lancar terutama dalam kerahasiaan data pasien. Tenaga medis, termasuk dokter dan perawat, berperan dalam alat validasi, memberikan saran, dan menjamin interpretasi yang tepat. Masyarakat sebagai penerima manfaat juga dilibatkan dalam uji coba dan sosialisasi, agar penggunaan alat dapat dipastikan memiliki sensitivitas dan spesifitas yang kuat. Akademisi dan peneliti

berkontribusi dalam penyempurnaan teknologi, sementara industri menyediakan kapasitas produksi dan inovasi berkelanjutan. Kerja sama semua pihak ini menjadikan Lepto-Grade bukan sekadar alat inovatif, tetapi solusi terintegrasi yang mendukung pengambilan keputusan klinis cepat dan akurat, terutama pada kondisi pascabencana.

Dari sisi penerapan, Lepto-Grade menunjukkan kelayakan teknis, ekonomi, dan sosial yang tinggi. Desain mikrofluida dan integrasi AI memungkinkan penggunaan sampel minimal dengan hasil cepat, portabel, dan aman di lapangan, bahkan di daerah dengan keterbatasan fasilitas laboratorium. Ketersediaan tenaga medis dijamin melalui desain yang sederhana, mirip glukometer digital, sehingga dapat dioperasikan oleh profesional maupun petugas pemula. Secara ekonomi, alat ini menawarkan efisiensi biaya dibandingkan metode konvensional, karena memungkinkan skrining awal dan triase pasien, sehingga mencegah kasus parah yang memerlukan perawatan intensif. Dengan mempertimbangkan semua aspek ini, Lepto-Grade bukan hanya inovasi diagnostik, tetapi juga solusi strategi yang siap diterapkan secara luas untuk meningkatkan respons kesehatan masyarakat terhadap leptospirosis pascabencana.

Dengan kombinasi biosensor mikrofluida multiplex dan kecerdasan buatan, Lepto-Grade menghadirkan deteksi dini leptospirosis yang cepat, akurat, dan mudah diakses, khususnya di fasilitas kesehatan primer dan daerah terdampak bencana banjir. Alat ini memungkinkan intervensi klinis lebih cepat, triase awal lebih efektif, serta penggunaan sumber daya kesehatan yang lebih efisien, sehingga berpotensi menurunkan komplikasi dan mortalitas akibat leptospirosis secara signifikan.

Daftar Pustaka

1. Badan Nasional Penanggulangan Bencana. Data Bencana Indonesia 2024. Pusat Data Informasi dan Komunikasi Kebencanaan Badan Nasional Penanggulangan Bencana; 2025 Apr p. 2–5.
2. Wisnu Prasetyo. BNPB: Tak Ada Penambahan Korban Jiwa Bencana Sumatera, Masih 1.157 Orang [Internet]. kumparan. 2026 [cited 2026 Jan 2]. Available from: <https://kumparan.com/kumparannews/bnpb-tak-ada-penambahan-korban-jiwa-bencana-sumatera-masih-1-157-orang-26YUXs0FJwU>
3. Nafilah Sri Sagita K. Eks Petinggi WHO Soroti Potensi KLB Penyakit Tidak Menular Pasca Bencana Sumatera [Internet]. detikHealth. detikcom; 2025 [cited 2026 Jan 2]. Available from: <https://health.detik.com/berita-detikhealth/d-8251772/eks-petinggi-who-soroti-potensi-klb-penyakit-tidak-menular-pasca-bencana-sumatera/amp?utm>
4. Riyanto T. Waspada! Musim Hujan dan Banjir!!! Leptospirosis Diam-diam Mematikan [Internet]. Kemkes.go.id. 2024 [cited 2026 Jan 2]. Available from: <https://ayosehat.kemkes.go.id/waspada-musim-hujan-dan-banjir-leptospirosis-diam-diam-mematikan?utm>
5. Wang S, Dunn N. Leptospirosis [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK441858/>
6. Rajapakse S, Fernando N, Dreyfus A, Smith C, Rodrigo C. Leptospirosis. Nature Reviews Disease Primers [Internet]. 2025 May 2;11(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-025-00614-5>
7. Khairina. Kasus Leptospirosis Tertinggi di Indonesia, Jawa Tengah Catat 859 Suspek [Internet]. KOMPAS.com. Kompas.com; 2025. Available from: https://www.kompas.com/jawa-tengah/read/2025/07/11/183000488/kasus-leptospirosis-tertinggi-di-indonesia-jawa-tengah-catat-859#google_vignette
8. Centers for Disease Control and Prevention. About leptospirosis [Internet]. Leptospirosis. 2024. Available from:

<https://www.cdc.gov/leptospirosis/about/index.html>

9. Valente M, Bramugy J, Keddie SH, Hopkins H, Quique Bassat, Baerenbold O, et al. Diagnosis of human leptospirosis: systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of the *Leptospira* microscopic agglutination test, PCR targeting Lfb1, and IgM ELISA to *Leptospira fainei* serovar Hurstbridge. *BMC infectious diseases*. 2024 Feb 7;24(1).
10. Chacko CS, Lakshmi S S, Jayakumar A, Binu SL, Pant RD, Giri A, et al. A short review on leptospirosis: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2021 Jul;11:100741.
11. Kakita T, Okano S, Kyan H, Miyahira M, Taira K, Kitashoji E, et al. Laboratory diagnostic, epidemiological, and clinical characteristics of human leptospirosis in Okinawa Prefecture, Japan, 2003–2020. Neela V kumari, editor. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2021 Dec 14;15(12):e0009993.
12. Sreevalsan T, Chandra R. Relevance of Polymerase Chain Reaction in Early Diagnosis of Leptospirosis. *Indian Journal of Critical Care Medicine* [Internet]. 2024 Feb 29 [cited 2025 Mar 2];28(3):290–3. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10926039/>
13. Kusumawardani DI, Jufan AY. Predictors of Severity and Management of Severe Leptospirosis Patients in Intensive Care Unit. *JAI (Jurnal Anestesiologi Indonesia)*. 2024 Sep 13;17(1):43–61.
14. Madushani Wickramasinghe, Amalka Chandraratne, Dinul Doluweera, Weerasekera MM, Perera N. Predictors of severe leptospirosis: a review. *European journal of medical research*. 2025 Jun 2;30(1).
15. Haleem A, Javaid M, Singh RP, Suman R, Rab S. Biosensors applications in medical field: A brief review. *Sensors International* [Internet]. 2021;2:100100. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666351121000218>
16. Mohamed SHP. Evaluating the Impact of Artificial Intelligence on Medical Diagnosis and Physiotherapy Treatment: A Systematic Review. *International Journal of Physiotherapy*. 2024 Dec 9;11(4).

17. Han GR, Goncharov A, Eryilmaz M, Ye S, Palanisamy B, Ghosh R, et al. Machine learning in point-of-care testing: innovations, challenges, and opportunities. *Nature Communications* [Internet]. 2025 Apr 2 [cited 2025 Apr 12];16(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-025-58527-6>
18. Amirmahdi Tavakolidakhrabadi, Stark M, Bacher U, Legros M, Bessire C. Optimization of Microfluidics for Point-of-Care Blood Sensing. *Biosensors*. 2024 May 23;14(6):266–6.
19. C. Gowri Priya, K. Bhavani, Rathinam SR, Muthukkaruppan VR. Identification and evaluation of LPS antigen for serodiagnosis of uveitis associated with leptospirosis. *Journal of Medical Microbiology*. 2003 Jul 17;52(8):667–73.
20. Uraivan Kositanont, Benchaporn Lertanantawong, Kanitha Patarakul, Sirinapa Sripinitchai, Charin Thawornkuno, Thanyarat Chaibun, et al. Performance of electrochemical aptasensor as antigen test in clinical samples for early diagnosis of leptospirosis. *Scientific Reports*. 2025 Mar 19;15(1).
21. Rodríguez-Rodríguez VC, Castro AM, Soto-Florez R, Urango-Gallego L, Calderón-Rangel A, Agudelo-Flórez P, et al. Evaluation of Serological Tests for Different Disease Stages of Leptospirosis Infection in Humans. *Tropical Medicine and Infectious Disease* [Internet]. 2024 Nov 20 [cited 2024 Dec 8];9(11):283–3. Available from: <https://www.mdpi.com/2414-6366/9/11/283>
22. Bothammal P, Michelraj S, Venkatachalam G, Verma A, Natarajaseenivasan K. Electrochemical biosensor for serogroup specific diagnosis of leptospirosis. *Bioelectrochemistry* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Jan 1];144:108005. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S156753942100268>

Semesta Inovasi Publik 3.0

Cerita Pendek

Kecerdasan yang Bodoh

M. Athaya Hayyan

SEMESTA INOVASI PEMUDA 3.0

“Peran Pemuda dalam Menciptakan Inovasi di Era Digital”



KECERDASAN YANG BODOH

M. ATHAYA HAYYAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2026

“Pak...tolong segera ditangani saja. Saya akan kirim uangnya sekarang.”
suara Ayah bergetar.

“Alvar anak saya satu-satunya, Pak. Tolong.”

Telepon itu hening beberapa detik.

“Uangnya sudah saya transfer. Tolong selamatkan anak saya.” ucap Ayah cepat, nyaris terputus.

“Saya dan istri segera ke sana, mungkin sedikit terlambat karena harus menunggu angkutan umum.” Ayah mematikan telepon sebelum sempat mendengar jawaban.

Ayah segera meraih jaket kulitnya yang telah mengelupas di beberapa bagian. Ibu menyambar jilbab, memakainya terburu-buru, tak rapi, tak berbentuk. Tangannya gemetar, mencoba mencari dan meraih uang tunai yang biasa ia simpan di sela lipatan pakaian. Tanpa sempat saling menatap, mereka bergegas menuju pintu.

Saat itu, pintu terbuka.

“Ayah, Ibu. Alvar pulang.”

Suara itu, suaraku, memotong kepanikan di dalam rumah. Aku berdiri di ambang pintu, membawa sebungkus gorengan dan sepatu lusuh di tangan.

Kepala Ayah dan Ibu menoleh bersamaan. Mata Ayah membelalak. Ponsel di tangannya bergetar hebat, napasnya tersendat seolah tertahan di dada.

Ayah mundur selangkah, berusaha berpegangan pada dinding, pada apa pun, namun gagal. Lututnya menyerah lebih dulu. Tubuhnya roboh menghantam lantai dengan suara tumpul. Napasnya kasar, terputus-putus.

“Ibu, telepon ambulans!” teriakku.

Ibu gemetar meraih ponsel. Aku menahan bahu Ayah, merasakan tubuhnya masih hangat, terlalu hangat untuk disebut pergi.

Ia belum pergi. Belum. Tapi aku tahu, sesuatu di dalam dirinya telah runtuh terlebih dahulu.

“Ayah, tolong jangan pergi...”

Siang ini suram. Awan menggantung rendah. Aku bersandar di sofa, menatap foto Ayah di dinding. Tatapannya membuatku lupa bahwa ia telah tiada, seolah hanya pergi sebentar dan akan pulang menjelang malam.

Genap seminggu sejak Ayah pergi. Aku tak pernah menyangka, sore itu adalah detik terakhir aku melihatnya. Yang paling menyakitkan bukan hanya kepergiannya, melainkan sebab di baliknya. Ia tiada karena sebuah suara yang terdengar sepertiku, wajah yang menyerupaku, sesuatu yang bukan aku, namun cukup mirip untuk membuat Ayah percaya. Ayah terkena serangan jantung. Ia shock, sesaat setelah sadar bahwa ia tertipu.

Ibu menceritakan semuanya dengan suara datar, seolah kata-kata itu terlalu menyakitkan hingga kehilangan daya untuk menyakiti. Ayah menerima panggilan video dari nomor tak dikenal. Di layar ponsel itu muncul diriku, terbaring di IGD seolah telah kecelakaan parah. Darah mengalir dari kepala yang sangat mirip denganku. Suara itu pun suaraku, persis. Merintih, menangis, memanggil nama mereka dengan nada panik yang mampu mengusik telinga.

Begitu meyakinkan, hingga dua insan yang menyayangiku seumur hidup tak punya alasan untuk ragu. Tujuh puluh delapan juta, seluruh tabungan untuk kuliahku, lenyap dalam hitungan detik.

Ironisnya, akulah yang mengajarkan mereka menggunakan aplikasi keuangan di ponsel, mengulanginya berkali-kali hingga paham. Namun aku tak pernah mengajarkan hal yang lebih penting, bahwa di zaman ini, wajah dan suara bukan lagi jaminan kebenaran. Bahwa telah lahir senjata sunyi bernama *Artificial Intelligence* (AI) atau kecerdasan buatan yang mampu meniru manusia tanpa pernah belajar tentang nurani.

Sejak hari itu, teknologi itu tak terdengar netral bagiku. Ia menjelma menjadi sesuatu yang paling kubenci di dunia, seolah keparat tak bernyawa. Aku membenci penipu itu. Namun entah mengapa, kebencianku justru lebih besar pada kecerdasan buatan yang ia gunakan.

Di keheningan, mataku kembali tertambat pada foto Ayah. Ibu datang memecah kesunyian, duduk, mengelus rambutku, lalu ikut menatap foto itu tanpa berucap.

Air mataku jatuh begitu saja.

“Bu...kenapa harus begini, Bu?” suaraku pecah.

Ibu menarik napas panjang seolah mencari jawaban di udara. “Ibu juga tidak tahu, Nak.”

“Ini karena Alvar,” ucapku lirih. “Harusnya Alvar lebih paham. Harusnya Alvar yang melindungi Ayah dan Ibu.”

Ibu menggeleng, menggenggam tanganku erat. “Nak, ini bukan salahmu.”

“Tapi orang di video itu Alvar, Bu. Wajahnya wajah Alvar. Suaranya suara Alvar.” bisikku.

Ibu memelukku. “Jangan, Nak. Tolong jangan menyalahkan dirimu.”

Dadaku sesak. Amarah yang sejak tadi kutahan akhirnya pecah. “Kenapa harus ada AI di dunia ini Bu?” suaraku meninggi, berantakan.

“Ayah meninggal karena AI, Bu. Bukankah terdengar aneh? terdengar lucu? tapi itu nyata Ibu. Meninggal karena sesuatu yang bahkan tidak benar-benar ada.” kataku dengan suara yang menekan setiap kata.

“Katanya teknologi ini dibuat untuk membantu manusia. Membantu yang mana, Bu? Membantu menipu? Membantu membunuh? Membantu seorang anak kehilangan ayah yang sangat ia cintai?” suara itu keluar dariku tanpa bisa dihentikan.

Ibu terdiam.

“Kalau memang begini, kenapa kecerdasan buatan itu harus pernah diciptakan?” tambahku.

“Andai saja aku bisa kembali ke masa lalu, akan kuhancurkan teknologi itu, akan kuhancurkan kepercayaan bahwa semua inovasi selalu berarti kemajuan. Dunia mungkin akan jauh lebih baik tanpa *kecerdasan yang bodoh* itu. Dasar keparat!” gemuruh suaraku.

Sudahlah, sudah terjadi.

Aku tak tahu kapan tubuhku menyerah. Yang kutahu, kebencian itu ikut terlelap bersamaku.

Aku membuka mata dan menatap jam dinding. Jarumnya menunjuk angka delapan. Awalnya kukira pukul delapan malam, sampai cahaya matahari

menyilaukan mataku. Barangkali karena kelelahan kemarin, hampir delapan belas jam aku tertidur.

Perutku terasa kosong. Aku ke dapur memanggil Ibu, tak ada jawaban. Baru kuingat ini hari Sabtu, Ibu pasti ke pasar. Tudung saji kubuka. Kosong, hanya piring-piring yang tertata rapi. Aku memutuskan membeli bakso di warung langgananku, dua lorong dari sini.

Begitu aku melangkah keluar, tubuhku terpaku. Barisan rumah di depanku lenyap, tergantikan hamparan sawah yang membentang luas. Sebuah koran jatuh di kakiku, terlempar dari tangan lelaki bersepeda yang melintas.

Kubuka halaman depannya. *Sabtu, 11 Maret 1978.*

Jantungku berdegup kencang. Aku berbalik masuk dan terhenti. Dinding kusam, perabot kayu tua, radio menggantikan televisi. Rumah ini masih milikku, namun bukan yang kukenal, seolah waktu menarikku mundur ke masa asing. Tanganku merogoh saku. Kosong. Tak ada ponsel, tak ada notifikasi. Hanya denyut jantung yang menuntutku hadir sepenuhnya.

Aku menatap koran di tanganku. Untuk kesekian kalinya terlintas pertanyaan, mungkinkah dunia yang serba terbatas ini justru lebih baik daripada yang kutinggalkan?

Aku berusaha menyingkirkan pertanyaan tentang bagaimana dan mengapa aku terlempar ke masa ini. Aku memilih tidak peduli. Ada yang lebih penting, keyakinanku bahwa dunia ini mungkin jauh lebih jujur daripada duniaku.

Aku duduk di kursi teras memandang indahnya pemandangan sembari menghirup udara sejuk. Hingga kulihat seorang anak melintas.

Seorang anak lelaki masuk, melepas sandalnya asal, berlari kecil ke arah dapur. Aku mengikutinya, ia tak merasakan kehadiranku.

“Pak...”

Aku tertegun.

Cara ia berdiri, bahkan nada suaranya, aku mengenalnya terlalu baik. Anak itu adalah Ayahku, dalam tubuh yang jauh lebih kecil. Aku terpaku. Ayah masuk menemui kakekku.

Kakek duduk di kursi, mengenakan kemeja pudar. Wajahnya tenang, wibawanya terasa. Ia menepuk kepala Ayah kecil, tersenyum tipis, senyum yang membuat siapa pun merasa aman.

Hatiku menghangat. Ayah tumbuh di rumah seperti ini.

Rumah sederhana, penuh tatap muka. Walau ia tak merasakan kehadiranku tapi aku senang berada di dekatnya, di dunia yang lebih baik ini.

Hari-hari berikutnya kulewati dengan perasaan asing yang perlahan terasa akrab. Aku di rumah itu seolah memang ditakdirkan. Pagi dibuka suara radio tentang cuaca dan harga beras, diselingi lagu-lagu lama. Siang diisi obrolan tetangga tanpa ponsel, tanpa mata yang menunduk. Malam datang dengan lampu redup dan cerita yang dituturkan pelan.

Aku percaya bahwa dunia ini lebih baik. Di sini, manusia berbicara dengan wajahnya sendiri, kesedihan terlihat, kebahagiaan terdengar nyata. Tak ada algoritma yang menyamar, tak ada wajah yang dipinjam.

Meski tak terlihat, aku merasa menjadi bagian dari rumah itu. Aku duduk di sudut saat Ayah kecil belajar, mendengar kakek menasihatinya. Kadang aku mengikutinya bermain di halaman, berlari tanpa alas kaki, tanpa kamera, tanpa unggahan. Tetangga datang membawa pisang rebus, duduk di teras dengan wajah tulus. Kakek jarang bicara, tapi selalu didengarkan. Hormat mengalir tanpa diminta. Di malam hari, saat Ayah kecil tertidur damai, keyakinanku menguat, jika dunia seperti ini bertahan, tragedi itu takkan terjadi. Aku tak sadar, tanah yang tampak subur pun tetap bisa menyerap racun hanya dengan cara yang lebih sunyi.

Suatu siang, seorang lelaki datang tergesa. Bajunya basah berkeringat, wajahnya tegang. Ia berbicara dengan kakek di teras, suaranya diturunkan takut terdengar.

“Ada yang kenal Bapak di kantor kecamatan.” katanya ragu.

“Katanya Bapak bisa bantu urusan surat tanah.”

Kakek mendengarkan tanpa menyela. Menatap lelaki itu seolah menimbang sesuatu. Setelah beberapa detik, ia tersenyum.

“Bisa diusahakan, tapi urusan begitu tidak benar-benar mudah.”

Lelaki itu mengangguk. Ia mengeluarkan beberapa lembar uang yang dilipat rapi. Kakek menerimanya, menyelipkannya ke map cokelat yang tampak sering dipakai.

Tidak ada catatan tertulis, tidak ada janji yang jelas. Percakapan beralih, seakan uang tadi tak berpindah tangan.

Lelaki itu pergi. Tidak ada yang terasa janggal. Semua berlangsung tenang. Hari-hari berikutnya, kejadian serupa terulang, dengan wajah yang berbeda-beda.

Seorang perempuan membawa amplop, meminta bantuan agar anaknya diterima di sekolah tertentu. Kakek mengangguk.

Seorang pedagang menitipkan uang agar dagangannya lolos pemeriksaan. Kakek menerima, tersenyum, lalu menyelipkannya ke map yang sama.

Aku mulai mengenali polanya, meski belum berani menamainya.

Yang membuatku paling gelisah adalah semua itu berlangsung tanpa kegaduhan. Tidak ada paksaan atau ancaman. Kepercayaan mengalir begitu saja, dan kakek berdiri seperti orang yang paling layak dipercaya. Ayah kecil sering ada di sana. Duduk di lantai, memainkan tutup botol, mendengar percakapan tanpa benar-benar memahaminya.

Suatu sore, seseorang datang kembali. Aku mengenalinya. Dialah lelaki pertama yang menitipkan uang untuk urusan tanah. Kali ini tangannya kosong. Wajahnya pucat, langkahnya berat.

“Pak, saya mau tanya soal surat itu.” katanya pelan.

Kakek menatapnya. Tanpa senyum kali ini. “Surat apa?” tanyanya balik.

“Yang waktu itu, Pak. Yang saya titi...”

Kakek menggeleng pelan. “Bapak salah orang.” Kakek menyela.

Kalimat itu sederhana. Diucapkan tanpa emosi. Namun aku melihat sesuatu runtuh di wajah lelaki itu. Seperti tanah yang longsor tanpa suara. Ia berdiri, seolah menunggu kalimat lain yang tak kunjung datang. Lalu pergi, tidak ada yang mengejanya.

Tidak ada yang benar-benar tahu apa yang terjadi, tapi semua merasa telah melakukan hal yang benar.

Aku menyaksikan semuanya tanpa bisa berbuat apa-apa. Kejahatan-kejahatan kecil itu tak tercatat, tak diadili. Tidak ada satu pun yang terasa cukup besar untuk disebut kejahatan, namun jumlahnya membentuk sesuatu yang gelap.

Ayah kecil tumbuh di dunia itu. Ia belajar kapan harus diam, kapan harus percaya. Ia tidak diajari menipu, tapi juga tidak diajari bertanya. Dunia mengajarnya bahwa kebenaran sering ditentukan oleh siapa yang paling meyakinkan.

Dan pertanyaan itu muncul dalam benakku. Mengapa kakek yang berbuat, tapi Ayah yang menjadi korban?

Aku melihat Ayah kecil tertawa bersama kakek, mendengar nasihat sembari meminum teh. Ia tidak tahu bahwa kepercayaan yang dilatih sejak kecil, tanpa curiga, tanpa perlawanan, akan menjadi celah yang dimanfaatkan nantinya.

Malam itu, saat aku melihat kakek menghitung uang di bawah lampu, dan Ayah kecil terlelap di tikar, aku akhirnya memahami sesuatu yang selama ini luput dariku.

Miris.

Aku membuka mata. Waktuku habis. Duniaku memanggil pulang. Rumah gelap, hanya lampu teras menembus tirai. Jam dinding berdetak pelan, menunjuk angka dua. Malam menggantung sunyi, seolah ikut berkabung.

Dunia 1978 itu lenyap. Yang tersisa ruang tamu ini, sofa dingin, dan foto Ayah di dinding. Aku menatapnya lama.

Kini aku mengerti. Bukan zamannya yang salah. Bukan pula teknologinya. Kakek menipu dengan kata dan kepercayaan, tanpa wajah tiruan, tanpa mesin. Namun luka tetap tercipta, harapan tetap dicuri. Kejahatan lahir dari manusia, bukan dari alatnya. Dunia itu tidak lebih baik, hanya lebih pelan. Kejahatan tak pernah pergi, ia hanya mencari cara lain untuk hidup.

Baru sekarang aku menyadari, sepanjang hidupku aku selalu bangga menjadi bagian dari generasi yang cepat belajar, beradaptasi, menciptakan. Aku mengajari Ibu menggunakan ponsel, mengajari Ayah mentransfer uang, merasa telah melakukan tugasku sebagai anak muda di era ini.

Tapi aku lupa satu hal. Aku mengajari mereka cara memakai, tapi tidak cara waspada.

Dadaku kembali sesak. Kesadaran itu tidak membuatku lega justru sebaliknya. Andai aku mengerti ini lebih awal, mungkin malam ini aku tidak akan sendirian di ruang tamu ini.

Jam dinding terus berdetak.

Tak ada jalan kembali.

Tak ada yang bisa diperbaiki.

Dan di sanalah aku akhirnya memahami peranku. Bahwa orang-orang di luar sana, pemuda di luar sana, tidak selalu harus melahirkan sesuatu yang lebih cepat, lebih pintar, atau lebih hebat.

Terkadang, keberanian untuk menetapkan kendali moral atas teknologi, untuk mengingatkan bahwa kemajuan tanpa kesadaran hanyalah bencana yang ditunda, sudah cukup untuk disebut inovasi.

Bukan sebagai pencipta teknologi semata, tetapi sebagai penjaga arah penggunaannya.

Mulai malam ini, aku berjanji pada diriku sendiri dan pada foto yang menatapku bahwa aku akan berbicara, mengingatkan, dan menjaga. Agar kepercayaan tak lagi menjadi korban dari kecanggihan yang kehilangan arah. Agar kejahatan tidak terus menemukan jalan baru. Agar kecerdasan benar-benar cerdas. Dan agar kehilangan seperti ini berhenti di rumah kami, tidak diwariskan ke rumah yang lain.

BSEC 0.3
National
Infograph
Competition



Infographic Poster

Transformasi Kurikulum: Peran AI dalam Membangun Sistem Pembelajaran Masa Depan

**M. Athaya Hayyan
Rama Alfaizun Putra Chaesar**

Top 10

TRANSFORMASI KURIKULUM

Peran AI dalam Membangun Sistem Pembelajaran Masa Depan



Latar Belakang

Perkembangan teknologi dan kompleksitas tantangan global menuntut sistem pendidikan yang mampu beradaptasi secara cepat, sementara kurikulum konvensional masih bersifat seragam dan kurang responsif terhadap kebutuhan individu serta dunia kerja. Dalam konteks inilah kecerdasan buatan (AI) hadir sebagai teknologi kunci yang mampu mendorong transformasi kurikulum melalui pembelajaran yang lebih personal, adaptif, dan berbasis data untuk membangun sistem pembelajaran masa depan.

Bagaimana AI Terlibat dalam Kurikulum?

Pembelajaran personal

Menyesuaikan materi, kecepatan, dan gaya belajar tiap siswa.

Pembelajaran adaptif

Mengubah konten secara real-time sesuai tingkat pemahaman siswa.

Asisten pembelajaran

Memberi rekomendasi materi dan umpan balik yang cepat.

Analisis big data

Mengidentifikasi data dari pola belajar untuk perbaikan kurikulum.

Pengembangan kurikulum relevan

Menyesuaikan kompetensi dengan kebutuhan masa depan dan dunia kerja.

Artificial intelligence (AI)

AI adalah kemampuan mesin untuk meniru fungsi kognitif manusia seperti berpikir, belajar, dan bertindak cerdas secara mandiri guna mencapai tujuan secara optimal.

Kurikulum

Kurikulum adalah seperangkat rencana dan pengaturan mengenai tujuan, isi, materi, serta cara pembelajaran yang digunakan sebagai pedoman dalam penyelenggaraan pendidikan untuk mencapai tujuan pendidikan.

Transformasi Kurikulum berbasis AI

Transformasi kurikulum berbasis AI adalah proses pembaruan kurikulum dengan mengintegrasikan teknologi AI ke dalam perencanaan, pengembangan, dan implementasi kurikulum pendidikan sehingga mampu menyesuaikan kebutuhan peserta didik dan tuntutan perkembangan zaman.

$$a^2 + b^2 = c^2$$

Apa yang berubah?

Metode Pembelajaran

Seragam dan satu arah → Personal, adaptif, interaktif

Tujuan Pembelajaran

Hafalan yang seragam → Pemecahan masalah adaptif

Peran Guru

Sumber utama ilmu → Fasilitator proses belajar

Peran Siswa

Penerima pasif dan terbatas → Penerima aktif dan mandiri

Evaluasi Pembelajaran

Ujian akhir dengan penilaian statis → Asemen berkelanjutan berbasis data

Data

menunjukkan bahwa penerapan AI dalam personalisasi proses pembelajaran dapat meningkatkan hasil belajar siswa sekitar 15-20% dibandingkan dengan metode konvensional.

15-20%



Transformasi kurikulum berbasis AI bukan sekadar inovasi, melainkan kebutuhan. Saatnya membangun sistem pembelajaran yang adaptif, inklusif, dan relevan untuk masa depan

Berpikir kritis & pemecahan masalah

Literasi digital dan penggunaan Artificial Intelligence

Pembelajaran mandiri dan berkelanjutan (lifelong learning)

Kompetensi yang dikembangkan

Kreativitas & inovasi

Kolaborasi & komunikasi

Strategi implementasi

Pengembangan kebijakan etika

Pengembangan sistem perlindungan data

Pelatihan dan peningkatan kompetensi guru terkait AI

Integrasi AI secara bertahap dalam kurikulum

Penguatan infrastruktur dan akses teknologi

Tantangan implementasi

Kesiapan pendidik dalam memahami dan menggunakan AI

Keterbatasan infrastruktur teknologi

Privasi dan keamanan data peserta didik

Isu etika & tanggung jawab penggunaan AI

Kesenjangan akses teknologi antarwilayah dan kelompok sosial

SCAN HERE FOR REFERENCES



Dampak jangka panjang

Sistem pembelajaran yang adaptif dan berkelanjutan

Peserta didik lebih siap menghadapi dunia kerja masa depan

Peningkatan kualitas dan pemerataan pendidikan

Pengembangan potensi siswa secara optimal dan inklusif



GoCam 2026

Photography

Sweet Harmony of Makassar Traditions

Sherina Juanita

2nd Place



Emerald Bites of Makassar

Sherina Juanita



Savoring the Fire

Athira Zalsabilah



Symphony of Japanese Flavour

Athira Zalsabilah



Healthy Meals, Happy Feels

**Raden Dewi Salma Khairunnisa
Nur Fathonah Padmadipoera**



DEER: Dessert Excess, Escalates Risk

**Raden Dewi Salma Khairunnisa
Nur Fathonah Padmadipoera**



Sweet Today, Burn Tomorrow

**Raden Dewi Salma Khairunnisa
Nur Fathonah Padmadipoera**



MEDJONSON 2026

**Medical Djogja Scientific
Competition**

Literature Review

**Peran Terapeutik Analog FGF21
terhadap Perbaikan Fibrosis
dan Resolusi Metabolic
Dysfunction Associated
Steatohepatitis (MASH) dalam
Analisis Perbandingan
Farmakoterapi**

**Muhammad Rayhanul Fasel
A. Muh. Ilham Ilyas
Winny Suciangto**

Finalist

Medical Djogja Scientific Competition 2026
LITERATURE REVIEW-POSTER ILMIAH

Peran Terapeutik Analog FGF21 terhadap Perbaikan Fibrosis dan Resolusi *Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitis* (MASH) dalam Analisis Perbandingan Farmakoterapi

Peran dan perkembangan kajian biomolekuler, genetika, atau imunologi dalam tindakan preventif, rehabilitatif, atau kuratif penyakit yang berkaitan dengan penyakit sistem hepatobilier atau gastrointestinal

Muhammad Rayhanul Fasel, A. Muh. Ilham Ilyas, Winny Suciangto

Abstrak

Pendahuluan: *Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitis* (MASH) merupakan penyakit hati kronis dengan prevalensi yang terus meningkat dan berkaitan dengan penyakit metabolik seperti diabetes mellitus tipe 2, obesitas, serta resistensi insulin. Beberapa terapi farmakologis yang digunakan dalam penanganan MASH menunjukkan efektivitas yang masih terbatas. Oleh karena itu, saat ini dikembangkan terapi baru seperti analog FGF21 yang menunjukkan efektivitas lebih tinggi dalam penanganan MASH.

Tujuan: Studi literatur ini membahas potensi terapeutik analog FGF21 pada MASH, meliputi mekanisme kerja, perbandingan dengan terapi konvensional dalam perbaikan fibrosis dan resolusi penyakit.

Metode: Pada literatur ini dilakukan pencarian database melalui PubMed, Scopus, Cochrane dan ScienceDirect. Studi yang disertakan meliputi data pasien dengan diagnosis MASH dan terkonfirmasi melalui biopsi hati. Luaran penelitian berupa perbaikan fibrosis ≥ 1 stadium tanpa perburukan MASH serta perbaikan tanpa perburukan fibrosis.

Hasil: Analog FGF21 bekerja dengan meniru hormon FGF21 yang diproduksi di hati sebagai regulator metabolisme. Hormon ini bekerja melalui aktivasi kompleks reseptor *fibroblast growth factor receptor* (FGFR) dan ko-reseptor β -*klotho*. Ikatan analog FGF21 dengan kompleks reseptor FGFR/ β -*klotho* pada permukaan sel meningkatkan oksidasi asam lemak di hepatosit serta menurunkan proses *de novo lipogenesis* sehingga mengurangi akumulasi lemak dalam sel hati. Berdasarkan tinjauan 12 uji klinis primer, ditemukan bahwa efruxifermin sebagai analog FGF21 memiliki efektivitas tertinggi, yaitu 75% dalam perbaikan fibrosis ≥ 1 stadium tanpa perburukan MASH dan 62% dalam perbaikan MASH tanpa perburukan fibrosis.

Kesimpulan: Efruxifermin sebagai analog FGF21 menunjukkan efektivitas lebih tinggi dibandingkan obat lain karena menggunakan teknologi Fc-fusion yang memberikan afinitas lebih tinggi dibandingkan metode lainnya.

Kata Kunci: Steatohepatitis, Analog FGF21, Fibrosis, MASH

PENDAHULUAN

Selama bertahun-tahun, penyakit perlemakan hati sering dipandang sebagai

kondisi yang berkaitan dengan konsumsi alkohol. Namun, seiring berjalannya waktu spektrum penyakit ini jauh lebih kompleks

dan berkaitan erat dengan gangguan metabolik. Faktor risiko seperti obesitas, diabetes mellitus tipe 2 (DMT2), hipertensi, dan dislipidemia menjadi pendorong utama peningkatan kasus perlemakan hati di seluruh dunia. Secara global prevalensinya kini mencapai sekitar 30% dengan tingkat insidensi sebesar 38,20% dalam empat tahun terakhir. Di Indonesia, tren serupa juga terlihat dengan peningkatan kasus hingga 17% dalam sepuluh tahun terakhir.¹ Meskipun prevalensi global sub tipe progresif NASH/MASH diperkirakan hanya sekitar 5,27%, proporsi kasus pada populasi klinis tertentu menunjukkan tingkat keparahan yang jauh lebih tinggi.² Sebagai contoh, data dari rangkaian biopsi di Amerika Serikat menunjukkan bahwa di antara mereka yang memiliki perlemakan hati, 58% sudah dipastikan menderita NASH.³ Urgensi ini lebih nyata terlihat saat juga diketahui bahwa 65,26% pasien dengan DMT2 menderita NASH secara global.⁴ Bahkan temuan yang serupa juga terjadi di Prancis (57%) dan Arab Saudi (39,9% pada anak-anak/remaja dengan obesitas) serta Brasil dengan diabetes sekaligus obesitas menunjukkan prevalensi NASH sebesar 47,21% yang bahkan dapat mencapai 59,4% pada subset tertentu.^{5,6,7} Oleh karena itu seiring dengan meningkatnya jumlah faktor risiko kardiometabolik pada populasi umum, juga terjadi peningkatan risiko bertahap bagi pasien untuk berkembang dari steatosis/perlemakan hati sederhana menjadi NASH/MASH bahkan berkembang menjadi lebih buruk.²

Penyakit perlemakan hati ditandai dengan adanya akumulasi lemak (steatosis) pada >5% hepatosit, dan dikategorikan menjadi dengan atau tanpa steatohepatitis berdasarkan temuan histologis. Meskipun keduanya dapat menunjukkan steatosis

hepatic/perlemakan hati. Steatohepatitis lebih ditandai dengan adanya inflamasi serta cedera hepatoseluler yang dapat disebabkan oleh akumulasi asam lemak bebas yang mengarah pada pembentukan radikal bebas serta menyebabkan stres oksidatif yang merusak membran hepatosit. Hal ini kemudian dapat muncul dengan atau tanpa fibrosis tergantung pada kematian sel akibat *ballooning* yang menyebabkan jaringan parut. Fibrosis dapat meningkatkan risiko progresi ke penyakit hati yang lebih lanjut seperti sirosis, karsinoma hepatoseluler, dan penyakit hati stadium akhir.⁸

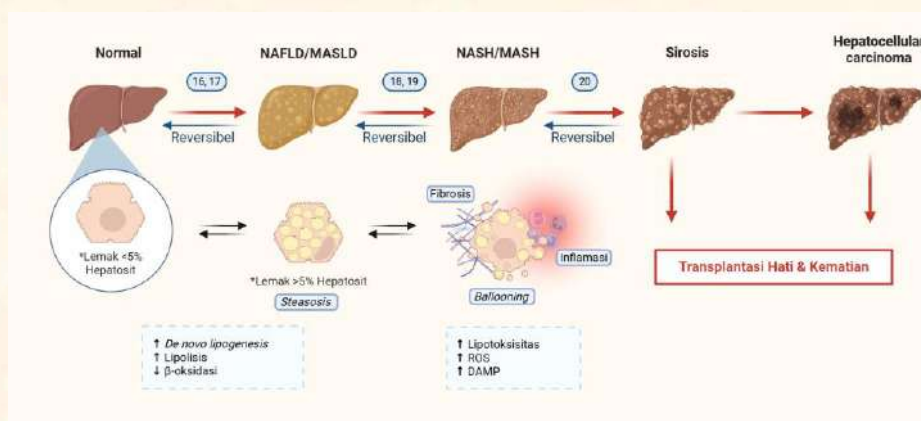
Penyakit perlemakan hati mengalami beberapa perubahan istilah dan kriteria diagnosis. Istilah yang seringkali kita dengar seperti penyakit perlemakan hati nonalkohol atau *Non Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) yang diperkenalkan sejak 1980-an dan telah menjadi standar. Namun istilah ini memiliki keterbatasan karena hanya mendefinisikan penyakit berdasarkan penyebabnya (yaitu alkohol) serta menimbulkan stigma pada penyakit ini. Istilah ini juga gagal menjelaskan peran disfungsi metabolik sistemik sebagai penyebab utama.⁹ Oleh karena itu, hal ini menimbulkan istilah baru yakni penyakit perlemakan hati yang berkaitan dengan disfungsi metabolik atau *Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease* (MAFLD) pada 2020.¹⁰ Pada tahun 2023 *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) dalam sebuah konsensus delphi memperkenalkan istilah penyakit hati steatosis yang berkaitan dengan disfungsi metabolik atau *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease* (MASLD) yang dianggap lebih spesifik dan sesuai konteks klinis.^{11,12,12} MASLD mengharuskan adanya bukti steatosis disertai setidaknya satu dari lima

faktor risiko kardiometabolik yang selaras dengan status kesehatan hati serta risiko kardiometabolik.¹³ Perubahan ini juga mencakup transisi dari subkategori untuk istilah steatohepatitis nonalkoholik atau *Non Alcoholic Steatohepatitis* (NASH) menjadi steatohepatitis yang berkaitan dengan disfungsi metabolik atau *Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis* (MASH). Pada akhirnya perubahan istilah ini dilakukan untuk memastikan bahwa bentuk progresif dari perlemakan hati/steatosis diidentifikasi berdasarkan pendorong metaboliknya, bukan sekadar ketiadaan alkohol.^{13,14}

Melalui perubahan istilah ini, pemahaman mengenai mekanisme yang mendasari perkembangan steatosis hingga menjadi steatohepatitis menjadi penting

untuk dibahas lebih lanjut. Faktor resiko yang menjadi penyebab utama penyakit ini adalah obesitas & diabetes yang menginduksi terjadinya resistensi insulin.¹⁴ Pada kondisi ini terjadi peningkatan lipolisis jaringan adiposa sehingga asam lemak bebas (*free fatty acids*/FFA) meningkat dalam sirkulasi dan masuk ke hepar sehingga terjadi peningkatan *de novo lipogenesis* yang dimediasi oleh aktivasi faktor transkripsi seperti SREBP-1c dan ChREBP.¹⁵

Trigliserida (TG) di hati berasal dari tiga sumber utama, yaitu dari asupan makanan (diet), hasil proses *de novo lipogenesis*, serta dari asam lemak bebas (*free fatty acids*/FFA) yang bersirkulasi dalam darah. Dalam kondisi normal trigliserida tersebut akan diproses



Gambar 1. Progresi Penyakit Perlemakan Hati. NAFLD, *Non Alcoholic Fatty Liver Disease*; MASLD, *Metabolic Dysfunction Associated Fatty Liver Disease*; NASH, *Non Alcoholic Fatty Liver Disease*; MASH, *Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitis*; ROS, *Reactive Oxygen Species*; DAMPs, *Damage-Associated Molecular Patterns*. Created with BioRender.com.

dan diekskresikan dari hati dalam bentuk *very low-density lipoprotein* (VLDL).¹⁶ Namun ketidakseimbangan antara asupan, sintesis, oksidasi, dan sekresi lipid menyebabkan akumulasi trigliserida intrahepatik (steatosis) sehingga terjadi penyakit perlemakan hati. Lipid yang terakumulasi di hepar menimbulkan lipotoksitas yang menyebabkan disfungsi mitokondria, gangguan β -oksidasi serta produksi *reactive oxygen species* (ROS)

berlebih. Stress oksidatif yang berlangsung terus menerus akan menyebabkan kerusakan sel dan mengaktifkan jalur kematian sel melalui apoptosis.¹⁷ Selain itu akan terjadi proses inflamasi akibat cedera hepatosit. Hepatosit yang mengalami cedera akan melepaskan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) yang mengaktifasi sel kupffer dan sel imun lainnya, sehingga memperkuat respons inflamasi intrahepatik. Pada kondisi MASH,

terjadi peningkatan permeabilitas intestinal hingga translokasi lipopolisakarida (LPS) yang merupakan endotoksin oleh bakteri menuju sirkulasi portal. LPS akan mengaktifasi *Toll-like receptor-4* (TLR4) pada sel kupffer yang dapat menyebabkan pelepasan mediator inflamasi dan memperparah cedera hati.¹⁸ Inflamasi kronik dan stres oksidatif yang terjadi pada hepar akan mengaktifasi *Hepatic Stellate Cells* (HSCs), yang bertransformasi menjadi sel mirip myofibroblast dan memproduksi protein matriks ekstraseluler seperti kolagen tipe I dan III. Akumulasi matriks ekstraseluler inilah yang akan menyebabkan fibrosis progresif dan berkembang menjadi sirosis.¹⁹ Pada pembahasan sebelumnya, diagnosis MASLD (sebelumnya NAFLD) telah beralih dari diagnosis berdasarkan eksklusi menjadi diagnosis yang berlandaskan pada kriteria inklusi positif yakni terdapat bukti steatosis hati yang didokumentasikan melalui pencitraan, histologi, atau biomarker dan disertai dengan setidaknya satu dari lima faktor risiko kardiometabolik.¹³

Tabel 1. Kriteria diagnosis kardiometabolik untuk definisi MASLD.^{13,20}

Kriteria Faktor Resiko Kardiometabolik Pada Dewasa
IMT ≥ 25 kg/m ² (≥ 23 kg/m ² pada populasi asia) atau
Lingkar Pinggang
• ≥ 94 cm pada pria dan ≥ 80 cm pada wanita (Eropa)
• ≥ 90 cm pada pria dan ≥ 80 cm pada wanita (Asia Tenggara)
• ≥ 85 cm pada pria dan ≥ 90 cm pada wanita (Jepang)
Prediabetes:
• HbA1c 39-47 mmol/mol (5.7-6.4%) atau
• GDP 5.6-6.9 mmol/L (100-125 mg/dl) atau
• Kadar glukosa plasma 2 jam setelah TTGO 7.8-11 mmol/L (140-199 mg/dl) atau
Type 2 diabetes:
• HbA1c ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6.5\%$) atau

• GDP ≥ 7.0 mmol/L (≥ 126 mg/dl) atau
• Kadar glukosa plasma 2 jam setelah TTGO ≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dl)
Dalam Pengobatan untuk Diabetes Tipe 2
Kadar trigliserida dalam plasma ≥ 1.7 mmol/L (>150 mg/dl) atau
Dalam pengobatan untuk penurunan lipid
Kadar plasma Kolesterol-HDL ≤ 1.0 mmol/L (<39 mg/dl) pada pria and ≤ 1.3 mmol/L (<50 mg/dl) pada wanita atau
Dalam pengobatan untuk penurunan lipid
Tekanan darah $\geq 130/85$ mmHg atau
Dalam pengobatan anti-hipertensi
GDP, Gula Darah Puasa; HbA1c, Hemoglobin A1c; HDL, high-density lipoprotein; TTGO, Tes Toleransi Glukosa Darah.

Individu yang memenuhi kriteria ini tanpa penyebab steatosis lain yang dapat diidentifikasi diklasifikasikan sebagai penderita MASLD, sedangkan mereka dengan asupan alkohol moderat (20-50 g setiap hari untuk wanita, 30-60 g untuk pria) dikategorikan dalam *Metabolic and Alcohol Related Liver Disease* (MetALD) atau asupan lebih dari moderat untuk *Alcohol Related Liver Disease* (ALD).²⁰ Dalam praktik klinis, enzim hati seperti AST dan ALT menjadi pemicu utama kecurigaan. Namun enzim ini kurang sensitif untuk menjadi kriteria diagnosis karena pasien bisa menunjukkan kadar biokimia yang normal pada stadium lanjut. Pedoman saat ini mengusulkan ambang batas ALT sebesar ≤ 33 U/L untuk pria dan ≤ 25 U/L untuk Wanita dengan peningkatan persisten >6 bulan yang memerlukan investigasi lebih lanjut untuk mengeksklusi diagnosis lainnya. Skor FIB-4 <1.30 berfungsi untuk menyingkirkan fibrosis lanjut (NPV 90%), sedangkan skor >2.67 menunjukkan kemungkinan tinggi adanya fibrosis lanjut

yang memerlukan rujukan ke spesialis. Skor menengah (1.30-2.67) memerlukan tes non-invasif sekunder seperti *Vibration-Controlled Transient Elastography* (VCTE) FibroScan atau skor *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF) untuk memperjelas stadium fibrosis.^{13,21}

Tabel 2. Skala penilaian progresi pada NASH/MASH berdasarkan karakteristik histologis.²²

Karakteristik		Skor
<i>Grade Steatosis</i>	<5%	0
	5%-33%	1
	33%-66%	2
	>66%	3
<i>Lobular Inflammation</i>	Tidak ada	0
	<2 foci/200x	1
	2-4 foci/200x	2
	>4 foci/200x	3
<i>Ballooning</i>	Tidak ada	0
	Beberapa	1
	<i>balloon cells</i>	2
	<i>Balloon cells</i> menonjol	2
<i>NAFLD Activity Score (NAS)</i>	Akumulasi Steatosis, Inflamasi, dan Ballooning	0-8
<i>Fibrosis Stage</i>	Tidak ada	0
	Perisinusoidal	1
	Ringan, Zona 3,	1a
	Perisinusoidal	
	Sedang, Zona 3,	1b
	Perisinusoidal	
	Periportal	1c
	Perisinusoidal dan Periportal	2
	<i>Bridging</i>	3
	Fibrosis	
	Sirosis	4

Progresi menjadi MASH (Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis) ditentukan secara histologis oleh adanya steatosis (>5%) yang disertai dengan *hepatocellular ballooning* dan inflamasi lobular. *NAFLD Activity Score* (NAS) adalah sistem semikuantitatif standar yang digunakan untuk kategorisasi, di mana skor ≥ 5 umumnya berkorelasi dengan diagnosis pasti MASH, sementara skor ≤ 2 menunjukkan ketiadaan steatohepatitis (MASL). Pasien berisiko pada MASH bisa ditentukan melalui skor NAS ≥ 4 dan stadium fibrosis ≥ 2 . Hal ini cukup penting untuk diketahui karena merupakan standar utama untuk pemberian farmakoterapi seperti resmetirom atau semaglutide.^{23,24} Meskipun modifikasi gaya hidup dan pola makan tetap menjadi landasan penting untuk tatalaksana NAFLD/MASLD, perkembangan menjadi NASH/MASH memerlukan pendekatan farmakoterapi yang agresif karena stadium fibrosis merupakan indikator paling penting dari mortalitas. Pendekatan farmakoterapi saat ini dikategorikan berdasarkan target biologis untuk menghentikan cedera seluler yang berkepanjangan dan pembentukan jaringan parut.²⁵

Obat yang mengurangi akumulasi lemak hati atau penghambatan *de novo lipogenesis* (Resmetirom), obat yang meningkatkan sensitivitas insulin (Pioglitazone, Semaglutide), obat yang mengurangi inflamasi hepatic dengan menargetkan inhibisi stres oksidatif dan cedera seluler (Vitamin E, Analog FGF21) dan obat dengan efek antifibrotik (asam obeticholik).^{24,26,27,28,29,30}

Dalam membandingkan standar terbaik saat ini, GLP-1 receptor agonists (seperti semaglutide) sering dianggap sebagai standar sistemik yang efektif karena mencapai tingkat resolusi histologis pada MASH melalui penurunan berat badan dan kontrol glikemik. Namun, efek terhadap perbaikan fibrosis

dianggap kurang efisien dibandingkan dengan kemampuannya dalam resolusi inflamasi.³¹ Di sisi lain, analog FGF21 menunjukkan efektivitas yang lebih baik dalam resolusi MASH dengan perbaikan fibrosis. Analog FGF21 bertindak sebagai regulator dalam perbaikan jaringan yang lebih kuat dan menjanjikan untuk pasien dengan risiko komplikasi hati yang tinggi.³² Perkembangan terapi untuk NASH/MASH menunjukkan kemajuan seiring dengan meningkatnya pemahaman mengenai patomekanisme NASH/MASH. Berangkat dari perkembangan tersebut, literatur ini bertujuan untuk membahas peran terapeutik dalam penatalaksanaan NASH/MASH, sekaligus membandingkan efektivitas terapi konvensional dengan pendekatan terapi analog FGF21, serta mekanisme kerja khususnya dalam perbaikan fibrosis hati dan resolusi penyakit NASH/MASH. Lebih lanjut, literatur ini juga membahas perkembangan desain analog FGF21, terutama pada bentuk Fc-fusion dan *glycoPEGylated* serta potensi terapeutiknya dalam pengobatan NASH/MASH.

METODE

Studi literatur ini dilakukan dengan menggunakan strategi pencarian literatur melalui *database* Pubmed, Scopus, Cochrane dan Science Direct dengan menggunakan kata kunci “analog FGF21, MASH atau NASH, steatohepatitis, *fatty liver*, dan *liver fibrosis*”. Operator boolean seperti “and”, “or”, dan “not” digunakan untuk menggabungkan kata kunci dalam literatur ini. Jurnal-jurnal yang diperoleh kemudian dikumpulkan dan diseleksi menggunakan beberapa kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi yang digunakan adalah: (1) jurnal yang membahas peran terapeutik analog FGF21 terhadap MASH; (2) jurnal yang membahas terapi farmakologis saat ini dalam penanganan MASH; dan (3) jurnal yang membahas terapi alternatif dan berpotensi dalam penanganan MASH. Setiap jurnal

yang digunakan harus melibatkan pasien yang terkonfirmasi MASH melalui pemeriksaan biopsi dengan luaran berupa perbaikan fibrosis ≥ 1 stadium tanpa perburukan MASH dan perbaikan MASH tanpa perburukan fibrosis. Adapun kriteria eksklusi yang digunakan adalah: (1) jurnal-jurnal yang dipublikasikan sebelum 10 tahun terakhir; (2) tidak tersedia dalam *full text*; dan (3) tidak dapat diakses. Dalam literatur ini, ditemukan 12 studi yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

PEMBAHASAN

Perbandingan Uji Klinis Terapi Farmakologis dalam Penanganan MASH

Saat ini, MASH menjadi penyakit hati yang paling umum ditemukan dengan prevalensi yang terus meningkat di dunia. Hal ini karena kejadian MASH erat kaitannya dengan diabetes mellitus tipe 2, obesitas dan penyakit metabolik lainnya. Oleh karena itu, obat yang menjadi terapi pilihan maupun yang sedang dikembangkan untuk MASH memiliki mekanisme kerja yang menargetkan beberapa jalur patofisiologi seperti metabolisme lipid, inflamasi, dan fibrogenesis di hati.²⁰ resmetirom menjadi obat pertama yang disetujui FDA sebagai terapi pilihan untuk MASH pada tahun 2024 yang merupakan agonis *thyroid hormone receptor beta* (THR- β).³³ Dalam praktiknya, obat diabetes mellitus tipe 2 banyak digunakan sebagai terapi MASH karena patogenesis MASH yang erat kaitannya dengan resistensi insulin, lipotoksitas hepatosit dan inflamasi metabolik. Agonis reseptor GLP-1 seperti semaglutide dan tirzepatide serta obat golongan SGLT-2 inhibitor merupakan obat diabetes juga sering digunakan dalam terapi MASH seperti pioglitazone dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi

akumulasi lipid di sel hepatosit.^{34,35} Peningkatan lipogenesis dalam patogenesis MASH menyebabkan beberapa terapi farmakologis yang juga menargetkan metabolisme lipid seperti inhibitor FASN dan icosabutate yang menurunkan lipogenesis dan menghambat progresivitas fibrosis hati.^{35,36} Selain itu, antibodi monoklonal yang menargetkan jalur kemokin dan vitamin E yang berperan sebagai antioksidan digunakan untuk mengurangi inflamasi hati pada MASH.^{37,38} Banyak terapi farmakologis baru yang dikembangkan seperti analog FGF21 dan analog FGF19 yang bekerja dengan meniru hormon metabolik tubuh yaitu *fibroblast growth factor* yang berperan dalam menurunkan akumulasi lipid, menurunkan resistensi insulin dan mengurangi inflamasi hepatik.^{39,40}

Dalam literatur ini, dilakukan perbandingan terapi farmakologis yang digunakan untuk terapi MASH dengan menggunakan 12 uji klinis primer yang menggunakan metode *Randomized Controlled Trial, Placebo Controlled* dan melibatkan pasien yang terkonfirmasi MASH melalui pemeriksaan biopsi. Setiap uji klinis ini menggunakan *endpoint* berupa perbaikan fibrosis ≥ 1 stadium tanpa perburukan MASH yang diperoleh dari hasil biopsi dan perbaikan MASH tanpa perburukan fibrosis yang ditentukan dengan perbaikan inflamasi dan *ballooning*. Data yang telah ditinjau disajikan dalam tabel pada bagian lampiran.

Penelitian yang dilakukan oleh Harrison dengan menggunakan 966 peserta membuktikan bahwa pemberian resmetirom 100 mg/hari dapat secara signifikan memperbaiki fibrosis ≥ 1 stadium sebesar 25,9% dan terjadi perbaikan MASH sebesar 29,9% dibandingkan *placebo* sebesar 9,7%.²⁹ Penelitian lain juga dilakukan oleh Harrison dalam menguji efektivitas PXL065

(Pioglitazone) terhadap MASH dengan menggunakan 117 orang yang menunjukkan hasil 50% perbaikan fibrosis pada pemberian PXL065 11 mg.³⁴ Harrison juga menguji efektivitas icosabutate dengan menggunakan 280 dan membuktikan bahwa terjadi perbaikan fibrosis signifikan sebesar 25,9% pada pemberian icosabutate 300 mg dan perbaikan MASH sebesar 23,9% pada pemberian icosabutate 600 mg.³⁵ Penelitian lain juga dilakukan untuk menguji SGLT2 inhibitor (Dapagliflozin) 10 mg terhadap MASH dan menunjukkan perbaikan fibrosis sebesar 53% dan perbaikan MASH sebesar 27%.⁴¹ Obat diabetes lainnya seperti tirzepatide menunjukkan perbaikan fibrosis sebesar 55% pada pemberian tirzepatide 5 mg dan perbaikan MASH sebesar 62% pada dosis 15 mg tirzepatide.⁴² Selain itu, golongan analog GLP1 lainnya seperti semaglutide juga menunjukkan perubahan dalam perbaikan fibrosis sebesar 59% pada pemberian 0,4 mg dan perbaikan MASH sebesar 49% dalam dosis 0,1 mg.⁴³ Obat lainnya yang berperan dalam metabolisme lipid seperti denifanstat menunjukkan perbaikan fibrosis sebesar 41% dan perbaikan MASH sebesar 38% pada dosis 50 mg.³⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Raji et al, ditemukan bukti klinis bahwa terjadi perbaikan fibrosis sebesar 38,1% pada pemberian antibodi monoklonal (MK-3655) 100 mg dan perbaikan MASH sebesar 17,6% pada MK-3655 300 mg.³⁸ Song Y, et al melakukan penelitian yang menguji efektivitas antioksidan seperti vitamin E terhadap MASH dan ditemukan perbaikan fibrosis sebesar 12,1% dan perbaikan MASH sebesar 25,9% pada dosis 300 mg.³⁷

Selain itu, obat baru yang dikembangkan untuk terapi MASH juga menunjukkan perubahan signifikan seperti analog FGF19 dan analog FGF21. Pada pemberian analog FGF19 (Aldafermin 1

mg) menunjukkan perbaikan fibrosis sebesar 38% dan perbaikan MASH sebesar 24%.⁴⁰ Pemberian FGF21 pegazofermin membuktikan perbaikan fibrosis sebesar 27% pada dosis 44 mg dan perbaikan MASH sebesar 37% pada dosis 15 mg.³⁹ Namun, penelitian yang menguji analog FGF21 lainnya seperti efruxifermin dengan menggunakan 128 peserta menunjukkan perbaikan yang lebih besar dibandingkan Pegazofermin yaitu sebesar 75% perbaikan fibrosis pada pemberian efruxifermin 50 mg dan 62% perbaikan MASH pada dosis 28 mg.⁴⁴ Berdasarkan tinjauan ini, didapatkan hasil bahwa efruxifermin menunjukkan perbaikan paling signifikan melebihi 50% baik dalam perbaikan fibrosis maupun MASH dibandingkan obat lainnya. Hal ini karena obat ini bekerja dengan mekanisme meniru hormon metabolik tubuh yaitu FGF21 dengan menggunakan metode FC fusion. Metode FC-Fusion ini meningkatkan afinitas efruxifermin terhadap reseptor FGFR1c sehingga menunjukkan efektivitas yang lebih tinggi dibandingkan FGF21 lainnya seperti pegazofermin yang menggunakan metode *Polyethylene Glycolisation* (PEG).⁴⁴

Mekanisme Kerja Analog Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21)

Analog *Fibroblast Growth Factor 21* (FGF21) merupakan salah satu pendekatan terapeutik yang saat ini sedang banyak dikembangkan dalam pengobatan penyakit metabolik hati seperti MASH. Obat ini bekerja dengan meniru hormon FGF21 yang secara fisiologis diproduksi terutama di hati sebagai regulator penting dalam metabolisme. Hormon FGF21 endogen bekerja melalui aktivasi kompleks reseptor yang terdiri dari *fibroblast growth factor receptor* (FGFR) dan ko-reseptor β -*klotho*. Kompleks reseptor ini terutama melibatkan FGFR1c, namun juga dapat melibatkan FGFR2c dan FGFR3, yang diekspresikan pada berbagai jaringan metabolik seperti

hati, jaringan adiposa, otot rangka, pankreas, dan sistem saraf pusat. Ketika analog FGF21 berikatan dengan kompleks reseptor FGFR/ β -*klotho* pada permukaan sel, terjadi aktivasi jalur sinyal *downstream* seperti MAPK/ERK *pathway* yang menimbulkan perubahan ekspresi gen yang berkaitan dengan metabolisme lipid dan glukosa.^{45,46} Salah satu efek utama dari aktivasi jalur ini adalah peningkatan oksidasi asam lemak di hepatosit serta penurunan proses *de novo lipogenesis* yang menyebabkan terjadinya penurunan akumulasi lemak di dalam sel hati. Selain itu, analog FGF21 juga dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Aktivasi reseptor FGF21 pada adiposit merangsang peningkatan ekspresi hormon adiponektin, yaitu adipokin yang memiliki efek antiinflamasi, antifibrotik, serta meningkatkan sensitivitas insulin. Adiponektin bekerja untuk meningkatkan oksidasi asam lemak dan mengurangi lipotoksitas hepatis serta memberikan efek penurunan produksi sitokin proinflamasi dan penurunan stres oksidatif yang terjadi di hati. Selain itu, analog FGF21 juga dapat menghambat aktivasi sel stellata hati, yaitu sel yang berperan dalam pembentukan jaringan parut atau fibrosis.⁴⁷ Meskipun demikian, penggunaan analog FGF21 juga dapat menimbulkan beberapa efek samping, seperti gangguan gastrointestinal ringan, peningkatan frekuensi buang air besar, serta perubahan profil lipid tertentu. Namun secara umum profil keamanan obat-obatan dalam kelompok ini relatif baik dalam berbagai uji klinis.^{44,48}

Pendekatan Terapeutik Analog Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21)

Dalam perkembangan analog FGF21 saat ini, pendekatan utama yang banyak digunakan adalah metode Fc-fusion protein dan *glyco-PEGylation*. Metode ini banyak dikembangkan dalam memperpanjang

waktu paruh dari FGF21 serta melindunginya dari degradasi proteolitik sehingga dapat meningkatkan mekanisme kerja obatnya. Salah satu contoh obat yang juga dimasukkan dalam tinjauan kali ini yaitu efruxifermin yang dikembangkan dengan Fc-Fusion dan Pegazofermin yang dikembangkan dengan *glyco-PEGylation*.⁴⁸

Metode Fc-fusion protein yang terdapat pada efruxifermin menggunakan prinsip rekayasa melalui penggabungan FGF21 dengan domain Fc dari imunoglobulin IgG1 manusia. Hasil dari penggabungan berupa protein bivalen yang mengandung dua domain FGF21 yang terikat pada struktur Fc. Hasil akhir yang dicapai dalam metode ini berupa peningkatan stabilitas protein dan memperpanjang waktu paruh sirkulasi melalui mekanisme FcRn-mediated *recycling*, yaitu proses di mana domain Fc berinteraksi dengan neonatal Fc receptor (FcRn) sehingga protein dapat didaur ulang kembali ke dalam sirkulasi dan terhindar dari degradasi lisosomal. Selain itu, beberapa mutasi stabilisasi juga dimasukkan ke dalam struktur FGF21 untuk meningkatkan ketahanan terhadap protease dan mengurangi agregasi protein. Melalui mekanisme ini, efruxifermin mampu mempertahankan aktivitas biologis FGF21 lebih lama dibandingkan protein aslinya dan dapat diberikan dengan frekuensi dosis yang lebih jarang.⁴⁹

Sedangkan pada pegazofermin, metode *glyco-PEGylation* melakukan modifikasi terhadap molekul FGF21 dengan penambahan rantai polietilen glikol (PEG) secara spesifik pada residu glikosilasi tertentu menggunakan enzim glycosyltransferase. Metode ini memungkinkan penempelan PEG secara terukur dan tidak mengganggu struktur aktif protein. Penambahan PEG meningkatkan ukuran molekul dan melindungi protein dari degradasi proteolitik serta filtrasi ginjal

yang cepat, sehingga dapat memperpanjang waktu paruh dalam sirkulasi. Selain itu, metode ini juga meningkatkan stabilitas protein dan mempertahankan kemampuan FGF21 untuk berinteraksi dengan reseptornya. Dengan demikian, *glyco-PEGylation* memungkinkan terciptanya analog FGF21 yang memiliki farmakokinetik yang lebih baik tanpa mengubah mekanisme biologis dasar hormon tersebut.^{48,50}

Metode Fc-Fusion pada efruxifermin memberikan keuntungan berupa waktu paruh yang lebih panjang dan potensi aktivasi reseptor yang lebih kuat karena struktur bivalen yang dimilikinya. Hal ini juga memungkinkan interaksi dengan sistem daur ulang FcRn sehingga stabilitas dalam sirkulasi meningkat secara signifikan. Sedangkan metode *glyco-PEGylation* pada pegazofermin memiliki keunggulan dalam hal stabilitas proteolitik dan fleksibilitas modifikasi molekuler, karena penambahan PEG dapat meningkatkan ukuran hidrodinamik protein serta melindungi struktur aktifnya tanpa mengganggu interaksi dengan reseptor. Berdasarkan metode yang digunakan serta hasil dari uji klinis yang terdapat, dapat dilihat bahwa efruxifermin yang menggunakan metode Fc-Fusion menunjukkan hasil keluaran yang lebih baik dibandingkan dengan Pegazofermin yang menggunakan metode *glyco-PEGylation*. Hal ini dikarenakan Fc-Fusion memungkinkan protein berinteraksi dengan FcRn *recycling pathway* sehingga memiliki stabilitas dan durasi kerja yang lebih baik dalam sirkulasi serta struktur bivalennya memungkinkan dua molekul FGF21 berikatan dengan reseptor secara simultan sehingga dapat meningkatkan aktivasi reseptor FGF dan efektivitas biologis. Oleh karena itu, hasil luaran yang ditunjukkan oleh efruxifermin menunjukkan hasil yang

lebih baik dalam perbaikan fibrosis hati dan penurunan lemak hati yang lebih konsisten.

SIMPULAN

Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) merupakan penyakit hati kronik yang berkaitan dengan gangguan metabolik seperti obesitas, diabetes mellitus tipe 2, dan resistensi insulin. Berdasarkan analisis dari beberapa penelitian mengenai pengobatan terhadap MASH, berbagai terapi farmakologis menunjukkan efektivitas yang bervariasi dalam memperbaiki fibrosis hati dan mencapai resolusi MASH. Di antara terapi yang ditinjau, analog *Fibroblast Growth Factor 21* menunjukkan potensi paling menjanjikan. Secara khusus, efruxifermin menunjukkan efektivitas yang lebih tinggi dalam perbaikan fibrosis dan resolusi MASH. Hal ini berkaitan dengan mekanisme metaboliknya serta teknologi Fc-fusion yang meningkatkan stabilitas dan waktu paruh obat yang lebih baik dibandingkan metode lain. Namun, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk mengevaluasi keamanan dan efektivitas jangka panjang.

SARAN

Diperlukan penelitian lebih lanjut dalam mengevaluasi efektivitas serta keamanan jangka panjang terapi farmakologis pada MASH, khususnya analog *Fibroblast Growth Factor 21* seperti efruxifermin yang menunjukkan hasil menjanjikan dalam perbaikan fibrosis dan resolusi MASH dengan jumlah sampel yang lebih besar. Selain itu, studi komparatif langsung antar berbagai terapi MASH diperlukan untuk menentukan terapi yang paling efektif dan aman dalam praktik klinis. Penelitian mengenai mekanisme molekuler,

biomarker respons terapi, serta pengembangan terapi kombinasi yang menargetkan berbagai jalur patofisiologi MASH juga penting untuk meningkatkan efektivitas pengobatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Burden of Disease Collaborative Network. GBD Results 2025 Data Visualization. *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)*.
2. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*; 77, https://journals.lww.com/hep/fulltext/2023/04000/the_global_epidemiology_of_nonalcoholic_fatty.27.aspx (2023).
3. Ajmera V, Perito ER, Bass NM, et al. Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*; 65, https://journals.lww.com/hep/fulltext/2017/01000/novel_plasma_biomarkers_associated_with_liver.14.aspx (2017).
4. Golabi P, Paik J, Deavila L, et al. The worldwide prevalence of Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH) in patients with Type 2 Diabetes Mellitus (DM). *J Hepatol* 2018; 68: S841.
5. Alqahtani A, Elahmedi M, Alswat K, et al. Features of nonalcoholic steatohepatitis in severely obese children and adolescents undergoing sleeve gastrectomy. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2017; 13: 1599–1609.

6. Souto KP, Meinhardt NG, Ramos MJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with different baseline glucose status undergoing bariatric surgery: analysis of intraoperative liver biopsies and literature review. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2018; 14: 66–73.
7. Nascimbeni F, Aron-Wisnewsky J, Pais R, et al. Statins, antidiabetic medications and liver histology in patients with diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Gastroenterol* 2016; 3: e000075.
8. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology* 2018; 68: 349–360.
9. Kuchay MS, Misra A. From non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) to metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD): A journey over 40 years. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2020; 14: 695–696.
10. Eslam M, Sarin SK, Wong VW-S, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol Int* 2020; 14: 889–919.
11. Younossi ZM, Paik JM, Al Shabeeb R, et al. Are there outcome differences between NAFLD and metabolic-associated fatty liver disease? *Hepatology*; 76, https://journals.lww.com/hep/fulltext/2022/11000/are_there_outcome_differences_between_nafl_d_and.19.aspx (2022).
12. Rinella ME, Lazarus J V, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol* 2024; 29: 101133.
13. Kanwal F, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, et al. Metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease: Update and impact of new nomenclature on the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*; 79, https://journals.lww.com/hep/fulltext/2024/05000/metabolic_dysfunction_associated_steatotic_liver.23.aspx (2024).
14. Smith GI, Shankaran M, Yoshino M, et al. Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2019; 130: 1453–1460.
15. Rao G, Peng X, Li X, et al. Unmasking the enigma of lipid metabolism in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: from mechanism to the clinic. *Front Med (Lausanne)*; Volume 10-2023. Epub ahead of print 2023. DOI: 10.3389/fmed.2023.1294267.
16. Zhu Z, Zhang X, Pan Q, et al. In-depth analysis of de novo lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease: Mechanism and pharmacological interventions. *Liver Res* 2023; 7: 285–295.
17. Steinberg GR, Valvano CM, De Nardo W, et al. Integrative metabolism in MASLD and MASH: Pathophysiology and emerging mechanisms. *J Hepatol* 2025; 83: 584–595.

18. Peiseler M, Schwabe R, Hampe J, et al. Immune mechanisms linking metabolic injury to inflammation and fibrosis in fatty liver disease – novel insights into cellular communication circuits. *J Hepatol* 2022; 77: 1136–1160.
19. Wang S, Friedman SL. Found in translation—Fibrosis in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). *Sci Transl Med* 2026; 15: eadi0759.
20. Tacke F, Horn P, Wong VWS, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Obes Facts* 2024; 17: 374–444.
21. Acierno C, Nevola R, Barletta F, et al. The transition from NAFLD to MASLD: implications for Diagnosis, Prognosis, and Clinical Management. *Explor Med* 2025; 6: 1001365.
22. Eslam M, Fan JG, Yu ML, et al. The Asian Pacific association for the study of the liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Hepatol Int* 2025; 19: 261–301.
23. Chen VL, Morgan TR, Rotman Y, et al. Resmetirom therapy for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: October 2024 updates to AASLD Practice Guidance. *Hepatology*; 81, https://journals.lww.com/hep/fulltext/2025/01000/resmetirom_therapy_for_metabolic.28.aspx (2025).
24. Weiskirchen R. Resmetirom and semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH): a comparative perspective. *Exploration of Drug Science* 2025; 3: 1008132.
25. Kumar A. MASLD Pharmacotherapy: Current Standards, Emerging Treatments, and Practical Guidance for Indian Physicians. *Journal of Association of Physicians of India* 2025; 73: e45–e60.
26. Wang Z, Du H, Zhao Y, et al. Response to pioglitazone in non-alcoholic fatty liver disease patients with vs. without type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*; Volume 14-2023. Epub ahead of print 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.1111430.
27. Tacke F, Puengel T, Loomba R, et al. An integrated view of anti-inflammatory and antifibrotic targets for the treatment of NASH. *J Hepatol* 2023; 79: 552–566.
28. Newsome PN, Sanyal AJ, Engebretsen KA, et al. Semaglutide 2.4 mg in Participants With Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis: Baseline Characteristics and Design of the Phase 3 ESSENCE Trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2024; 60: 1525–1533.
29. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *New England Journal of Medicine* 2024; 390: 497–509.
30. Vogli S, Naska A, Marinos G, et al. The Effect of Vitamin E Supplementation on Serum Aminotransferases in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*; 15. Epub ahead

- of print 2023. DOI: 10.3390/nu15173733.
31. Ayesh H, Beran A, Suhail S, et al. Comparative Analysis of Resmetirom vs. FGF21 Analogs vs. GLP-1 Agonists in MASLD and MASH: Network Meta-Analysis of Clinical Trials. *Biomedicines*; 12. Epub ahead of print 1 October 2024. DOI: 10.3390/biomedicines12102328.
32. Tseng C-ML, Balic K, Charlton RW, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pegzofermin in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Pharmacol Ther* 2023; 114: 1323–1331.
33. Suvarna R, Shetty S, Pappachan JM. Efficacy and safety of Resmetirom, a selective thyroid hormone receptor- β agonist, in the treatment of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*; 14. Epub ahead of print 1 December 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-70242-8.
34. Harrison SA, Thang C, Bolze S, et al. Evaluation of PXL065 – deuterium-stabilized (R)-pioglitazone in patients with NASH: A phase II randomized placebo-controlled trial (DESTINY-1). *J Hepatol* 2023; 78: 914–925.
35. Harrison SA, Alkhouri N, Ortiz-Lasanta G, et al. A phase IIb randomised-controlled trial of the FFAR1/FFAR4 agonist icosabutate in MASH. *J Hepatol* 2025; 83: 293–303.
36. Loomba R, Bedossa P, Grimmer K, et al. Denifanstat for the treatment of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024; 9: 1090–1100.
37. Song Y, Ni W, Zheng M, et al. Vitamin E (300 mg) in the treatment of MASH: A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cell Rep Med*; 6. Epub ahead of print 18 February 2025. DOI: 10.1016/j.xcrm.2025.101939.
38. Raji A, Gantz I, Crutchlow M, et al. Clinical Trial: A Phase 2b Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-3655 in Individuals With Pre-Cirrhotic MASH. *Aliment Pharmacol Ther* 2025; 61: 1152–1162.
39. Loomba R, Sanyal AJ, Kowdley K V., et al. Randomized, Controlled Trial of the FGF21 Analogue Pegzofermin in NASH. *New England Journal of Medicine* 2023; 389: 998–1008.
40. Harrison SA, Neff G, Guy CD, et al. Efficacy and Safety of Aldafermin, an Engineered FGF19 Analog, in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2021; 160: 219–231.e1.
41. Lin J, Huang Y, Xu B, et al. Effect of dapagliflozin on metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: Multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ*; 389. Epub ahead of print 2025. DOI: 10.1136/bmj-2024-083735.
42. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction–Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *New England Journal of Medicine* 2024; 391: 299–310.

43. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine* 2021; 384: 1113–1124.
44. Nouredin M, Frias JP, Neff GW, et al. *Safety and efficacy of once-weekly efruxifermin versus ® placebo in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (HARMONY): 96-week results from a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial*, www.thelancet.com (2025).
45. Chen Z, Yang L, Liu Y, et al. The potential function and clinical application of FGF21 in metabolic diseases. *Frontiers in Pharmacology*; 13. Epub ahead of print 21 December 2022. DOI: 10.3389/fphar.2022.1089214.
46. Dolegowska K, Marchelek-Mysliwiec M, Nowosiad-Magda M, et al. FGF19 subfamily members: FGF19 and FGF21. *Journal of Physiology and Biochemistry* 2019; 75: 229–240.
47. Yang M, Liu C, Jiang N, et al. Fibroblast growth factor 21 in metabolic syndrome. *Frontiers in Endocrinology*; 14. Epub ahead of print 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.1220426.
48. Rosenstock M, Tseng L, Pierce A, et al. The Novel GlycoPEGylated FGF21 Analog Pegozafermin Activates Human FGF Receptors and Improves Metabolic and Liver Outcomes in Diabetic Monkeys and Healthy Human VolunteersS. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2023; 387: 204–213.
49. Tillman EJ, Rolph T. FGF21: An Emerging Therapeutic Target for Non-Alcoholic Steatohepatitis and Related Metabolic Diseases. *Frontiers in Endocrinology*; 11. Epub ahead of print 14 December 2020. DOI: 10.3389/fendo.2020.601290.
50. Sass-Ørum K, Tagmose TM, Olsen J, et al. Development of Zalfermin, a Long-Acting Proteolytically Stabilized FGF21 Analog. *J Med Chem* 2024; 67: 11769–11788.

Lampiran 1. Tabel Studi Inklusi

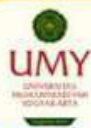
No.	Penulis	Waktu Penelitian	Desain Penelitian	Populasi Penelitian	Intervensi	Populasi dengan biopsi lengkap pada akhir penelitian	Perbaikan fibrosis ≥ 1 stadium tanpa perburukan MASH	Resolusi MASH tanpa perburukan fibrosis
1.	Loomba R, et al (2023) ³⁹	24 minggu	Randomized Control Trial, Double Blind, Placebo Controlled	222 orang	Analog FGF21 - Pegzofermin (15 mg per minggu; 30 mg per minggu; 44 mg per 2 minggu)	Placebo: 61 orang Pegzofermin 15 mg : 14 orang Pegzofermin 30 mg : 66 orang Pegzofermin 44 mg : 51 orang	Placebo: 4 orang (7%) Pegzofermin 15 mg : 3 orang (22%) Pegzofermin 30 mg : 17 orang (26%) Pegzofermin 44 mg : 14 orang (27%)	Placebo: 1 orang (2%) Pegzofermin 15 mg : 5 orang (37%) Pegzofermin 30 mg: 15 orang (23%) Pegzofermin 44 mg : 13 orang (26%)
2.	Nouredin M, et al (2025) ⁴⁴	96 minggu	Randomized, double-blind, placebo-controlled	128 orang	Analog FGF21 - Efruxifermin (28 mg/minggu dan 50 mg/minggu)	Placebo :34 orang Efruxifermin 28 mg: 26 orang Efruxifermin 50 mg: 28 orang	Placebo: 8 Orang (24%) Efruxifermin 28 mg: 12 orang (46%) Efruxifermin 50 mg: 21 orang (75%)	Placebo: 8 Orang (24%) Efruxifermin 28 mg: 16 orang (62%) Efruxifermin 50 mg: 16 orang (57%)
3.	Raji A, et al (2025) ³⁸	52 minggu	Randomized, double-blind, placebo-controlled	183 orang	Antibodi Monoklonal - MK-3665 (50mg/4 minggu, 100 mg/4 minggu dan 300 mg/4 minggu)	Placebo: 17 orang MK-3655 50 mg: 18 orang MK-3655 100 mg: 21 orang MK-3665 300 mg: 17 orang	Placebo: 3 (17.6%) orang MK-3655 50 mg: 4 orang (22.2%) MK-3655 100 mg: 8 orang (38.1%) MK-3665 300 mg: 5 orang (29.4%)	Placebo: 1 (5.9%) orang MK-3655 50 mg: 3 orang (16.7%) MK-3655 100 mg: 3 orang (14.3%) MK-3665 300 mg: 3 orang (17.6%)
4.	Harrison SA, et al	54 Minggu	Randomized, double-blind,	966 orang	Agonist Thyroid hormone receptor-	Placebo: 318 orang Resmetirrom 80	Placebo: 45 orang (14,2%)	Placebo: 31 orang (9,7%)

(2024) 29			placebo- controlled		Beta - Resmetiro m (80 mg/hari dan 100 mg/hari)	mg: 316 orang Resmetir om 100 mg: 321 orang	Resmetiro m 80 mg: 76 orang (24,2%) Resmetiro m 100 mg: 83 orang (25,9%)	Resmetirom 80 mg: 82 orang (25,9%) Resmetirom 100 mg: 96 orang (29,9%)
5.	Harris on SA, et al (2023) 34	36 minggu	Randomize d Control Trial, Double Blind, Placebo Controlled	117 orang	Thiazolidi nedione (TZD) - PXL065— deuterium- stabilized (R)- pioglitazon e (7,5 mg/hari, 15 mg/hari dan 22,5 mg/hari)	Placebo: 23 orang PXL065 7,5 mg: 21 orang PXL065 15 mg: 22 orang PXL065 22,5 mg: 26 orang	Placebo: 4 orang (17,4%) PXL065 7,5 mg: 8 orang (38,1%) PXL065 15 mg: 11 orang (50%) PXL065 22,5 mg: 8 orang (30,8%)	Placebo: 7 orang (30,4%) PXL065 7,5 mg: 8 orang (38,1%) PXL065 15 mg: 11 orang (50%) PXL065 22,5 mg: 13 orang (50%)
6.	Newso me PN, et al (2021) 43	72 minggu	Randomize d Control Trial, Double Blind, Placebo Controlled	320 orang	Agonis GLP-1 - Semaglutid e (0,1 mg/hari, 0,2 mg/hari dan 0,4 mg/hari)	Placebo: 58 orang Semaglut ide 0,1 mg: 57 orang Semaglut ide 0,2 mg: 59 orang Semaglut ide 0,4 mg: 56 orang	Placebo: 10 orang (17%) Semaglutid e 0,1 mg: 23 orang (40%) Semaglutid e 0,2 mg: 21 orang (36%) Semaglutid e 0,4 mg: 33 orang (59%)	Placebo: 19 orang (33%) Semaglutide 0,1 mg: 28 orang (49%) Semaglutide 0,2 mg: 19 orang (32%) Semaglutide 0,4 mg: 24 orang (43%)
7.	Song Y, et al (2025) 37	96 minggu	Randomize d Control Trial, Double Blind, Placebo Controlled	124 orang	Vitamin E (300 mg/hari)	Placebo: 64 orang Vitamin E 300 mg: 58 orang	Placebo: 11 orang (17,2%) Vitamin E 300 mg: 7 orang (12,1%)	Placebo: 10 orang (15,6%) Vitamin E 300 mg: 15 orang (25,9%)
8.	Loom ba R, et al (2024) 42	52 minggu	Randomize d, double- blind, placebo- controlled	190 orang	Agonist GLP-1 - Tirzepatide : (5 mg/mingg u, 10 mg/mingg u, dan 15	Placebo: 48 orang Tirzepati de 5 mg: 47 orang Tirzepati de 10 mg: 47 orang	Placebo: 14 orang (30%) Tirzepatide 5 mg: 25 orang (55%)	Placebo: 5 orang (10%) Tirzepatide 5 mg: 21 orang (44%) Tirzepatide 10 mg: 26 orang (56%)

					mg/minggu)	Tirzepatide 15 mg: 48	Tirzepatide 10 mg: 24 orang (51%) Tirzepatide 15 mg: 24 (51%)	Tirzepatide 15 mg: 30 (62%)
9.	Lin J, et al (2025) ⁴¹	48 minggu	Randomized, double blind, placebo-controlled	154 orang	SGLT 2 Inhibitor - Dapagliflozin (10 mg/hari)	Placebo: 59 orang Dapagliflozin: 66 orang	Placebo: 15 orang (25%) Dapagliflozin: 35 orang (53%)	Placebo: 6 orang (10%) Dapagliflozin: 18 orang (27%)
10.	Loomba R, et al (2024) ^{36,40}	52 minggu	Randomized, double-blind, placebo-controlled	168 orang	FASN (Fatty Acid Synthase) - Denifanstat (50mg/hari)	Placebo: 45 orang Denifanstat: 81 orang	Placebo: 8 orang (18%) Denifanstat: 33 orang (41%)	Placebo: 7 orang (16%) Denifanstat: 31 orang (38%)
11.	Rinella ME, et al (2021) ⁴⁰	24 minggu	Randomized Control Trial, Double Blind, Placebo Controlled	78 orang	Analog FGF19 - Aldafermin (1 mg/hari)	Placebo: 22 orang Aldafermin 1 mg: 50 orang	Placebo: 4 orang (18%) Aldafermin 1 mg: 19 orang (38%)	Placebo: 2 orang (9%) Aldafermin 1 mg: 12 orang (24%)
12.	Harrison SA, et al (2025) ³⁵	52 minggu	Randomized, double-blind, placebo-controlled	280 orang	FFAR1/FFAR4 Analog - Icosabutate (300 mg/hari dan 600 mg/hari)	Placebo: 62 orang Icosabutate 300 mg: 58 orang Icosabutate 600 mg: 67 orang	Placebo: 7 orang (11,3%) Icosabutate 300 mg: 15 orang (25,9%) Icosabutate 600 mg: 14 orang (20,9%)	Placebo: 9 orang (14,5%) Icosabutate 300 mg: 11 orang (19%) Icosabutate 600 mg: 16 orang (23,9%)

Organoid-on-a-chip Sebagai Platform Precision Medicine: Integrasi Sel Punca Pasien Untuk Pengujian Efektivitas Obat Secara Individual: A Narrative Review

**Athira Zalsabilah
Tsaabita Haerun Hisan Ridho
Nadhifah Chaula Munandar**



Medical Djogja Scientific Competition 2026
LITERATURE REVIEW-POSTER ILMIAH

**Organoid-on-a-chip sebagai platform precision medicine:
integrasi sel punca pasien untuk pengujian efektivitas obat
secara individual: a narrative review**

**Eksplorasi integrasi organoid pasien dengan microfluidic technology
untuk pemodelan gastrointestinal dan hati, pengujian respons obat
individual, serta mendukung precision medicine**

Athira Zalsabilah, Tsaabita Haeratun Hisan Ridho, Nadhifah Chaula Munandar

Abstrak

Pendahuluan: Respons terapi yang berbeda antar pasien pada penyakit gastrointestinal dan hepatobilier menjadi tantangan utama dalam penerapan strategi pengobatan. Faktor genetik, metabolisme individu, dan interaksi mikrobiota mempengaruhi efektivitas obat, sehingga diperlukan model eksperimental yang dapat meniru kondisi fisiologis pasien untuk mendukung precision medicine.

Metode: Literatur terbaru dianalisis secara sistematis dari database PubMed, Scopus, dan Web of Science, kemudian diseleksi menggunakan platform Rayyan®. Studi yang dimasukkan fokus pada organoid gastrointestinal dan hati serta evaluasi respons farmakologis. Data disintesis secara naratif untuk menilai kemampuan platform *organoid-on-a-chip* dalam memodelkan kondisi organ, metabolisme obat, dan toksisitas multiorgan.

Pembahasan: *Organoid-on-a-chip* mampu meniru aliran nutrisi, distribusi oksigen, dan interaksi seluler secara dinamis, memungkinkan pengujian respons obat individual. Integrasi beberapa organoid dalam satu chip mendukung simulasi interaksi multi-organ seperti sumbu gut-liver, meningkatkan akurasi prediksi terapi dibandingkan kultur 2D atau model hewan. Platform ini memungkinkan evaluasi dosis optimal, kombinasi terapi, dan prediksi efek toksik, sehingga memberikan data yang relevan untuk pengambilan keputusan klinis.

Kesimpulan: *Organoid-on-a-chip* merupakan platform yang representatif dan inovatif untuk precision medicine, mendukung pengujian respons obat individual dan translasi hasil penelitian ke praktik klinis dengan lebih tepat dan aman.

Kata Kunci: *Drug response, Gastrointestinal organoid, Liver organoid, Microfluidic system, Organoid-on-a-chip*

PENDAHULUAN

Variabilitas respons terapi antar pasien masih menjadi hambatan utama dalam pengelolaan penyakit gastrointestinal

dan hepatobilier. Faktor genetik, profil metabolik, dan komposisi mikrobiota individu menyebabkan efektivitas obat berbeda secara signifikan antar pasien.

Fenomena ini menegaskan keterbatasan pendekatan konvensional dalam memenuhi prinsip precision medicine, yaitu strategi pengobatan yang disesuaikan dengan karakteristik biologis unik setiap pasien^{1,2}.

Sistem gastrointestinal dan hepatobilier memegang peranan vital dalam mempertahankan keseimbangan fisiologis dan metabolik tubuh. Fungsi organ ini meliputi pencernaan dan absorpsi nutrisi, metabolisme obat, detoksifikasi senyawa endogen maupun eksogen, serta regulasi sinyal metabolik yang kompleks. Gangguan pada sistem ini dapat menurunkan efektivitas terapi, memicu resistensi obat, dan meningkatkan risiko toksisitas organ lain. Kompleksitas meningkat pada pasien dengan penyakit kronis atau multi-organ sehingga prediksi respons terapi menjadi semakin menantang^{1,2}.

Keterbatasan model eksperimental konvensional, termasuk kultur sel dua dimensi dan model hewan, memperparah kompleksitas tantangan ini. Kultur 2D gagal meniru struktur tiga dimensi dan interaksi seluler yang kompleks. Model hewan memberikan data in vivo tetapi perbedaan fisiologi dengan manusia membatasi prediksi farmakologi. Organoid statis, meskipun menampilkan arsitektur tiga dimensi, tetap tidak dapat meniru aliran nutrisi, gradien oksigen, dan tekanan mekanik yang terjadi secara fisiologis di organ manusia^{3,4}. Akibatnya, model konvensional belum mampu menyediakan platform yang akurat untuk pengembangan terapi presisi berbasis pasien.

Sebagai respons terhadap keterbatasan model konvensional, organoid-on-a-chip menyediakan platform eksperimental yang mengintegrasikan organoid pasien dengan dynamic microfluidic systems. Platform ini memungkinkan pemodelan kondisi fisiologis organ secara representatif, termasuk aliran nutrisi, distribusi oksigen, dan interaksi seluler yang kompleks. Pendekatan ini mendukung evaluasi respons obat secara individual, studi metabolisme obat, serta prediksi toksisitas multi-organ sebelum diterapkan pada pasien. Integrasi organoid gastrointestinal dan hati pada microfluidic chip terbukti meningkatkan akurasi prediksi respons terapi secara signifikan dibanding model konvensional, sehingga menegaskan relevansi dan potensinya sebagai alat yang kuat dalam pengembangan precision medicine untuk penyakit GI-hati yang kompleks dan heterogen^{3,5}.

METODE

Pencarian literatur dilakukan secara sistematis pada empat database elektronik utama, yaitu PubMed, Scopus, Web of Science, dan Google Scholar, untuk publikasi antara Januari 2020 hingga Februari 2026. Strategi pencarian menggunakan kata kunci termasuk “organoid-on-a-chip”, “microfluidic organoid”, “gastrointestinal”, “liver organoids”, “drug testing”, dan “precision medicine”, digabung dengan sinonim terkait menggunakan operator Boolean untuk menjangkau literatur yang relevan dan komprehensif^{6,7}. Semua artikel yang diperoleh diekspor ke Rayyan® untuk proses seleksi yang meliputi

deduplikasi, screening judul dan abstrak, serta peninjauan teks lengkap guna memastikan kesesuaian dengan fokus penelitian, yaitu penggunaan organoid-on-a-chip dalam drug response evaluation pada organ GI dan hati^{8,9}.

Kriteria inklusi mengikuti kerangka mirip PICOS, yakni studi yang menggunakan organoid-on-a-chip atau microfluidic system dengan organoid pasien, berfokus pada organ GI atau hati, dan mengevaluasi respons obat atau parameter farmakologis. Artikel yang berupa buku, editorial, opini, protokol, abstrak konferensi, atau penelitian non-manusia dikecualikan. Data dari literatur yang memenuhi kriteria diekstraksi ke dalam tabel terstruktur yang mencakup identitas studi, jenis organoid, spesifikasi chip, protokol uji obat, luaran farmakologis, potensi aplikasi, dan keterbatasan metode.

Literatur, Sintesis dilakukan secara naratif sesuai pedoman SANRA, dengan pemetaan tematik berdasarkan jenis organoid, desain microfluidic system, dan evaluasi respons obat. Pendekatan ini memungkinkan identifikasi tren metodologi, kekuatan, dan keterbatasan setiap studi, sekaligus menekankan relevansi klinis dari teknologi organoid-on-a-chip. Sebagai tambahan, beberapa gambar dan tabel dari jurnal asli dapat digunakan, misalnya diagram alur penggunaan Rayyan® dan tabel ringkasan metode kultur organoid dengan microfluidic system, termasuk aliran media dan parameter uji obat^{7,8}.

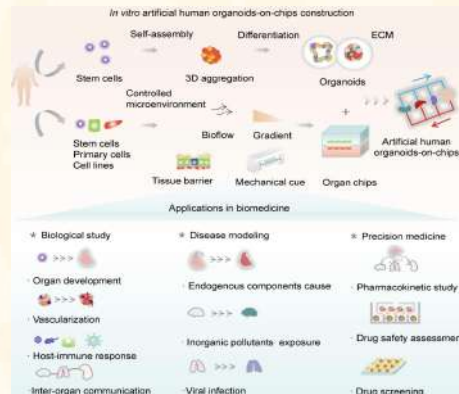
PEMBAHASAN

Variabilitas respons obat antar pasien pada penyakit gastrointestinal dan hepatobilier menjadi tantangan dalam praktik klinis, karena faktor genetik, profil metabolik, dan komposisi mikrobiota individu dapat menyebabkan efektivitas terapi berbeda secara signifikan^{1,2}. Model konvensional tidak mampu meniru kompleksitas interaksi seluler dan kondisi fisiologis manusia, sehingga prediksi respons obat individual tetap terbatas^{3,4}. Sebagai inovasi untuk mengatasi keterbatasan ini, organoid-on-a-chip memungkinkan pemodelan organ secara dinamis dan evaluasi drug response pada tingkat individual, sehingga berpotensi sebagai platform untuk mengembangkan strategi precision medicine pada pasien dengan penyakit GI-hati yang kompleks^{3,5}.

3.1 Organoid GI & Hati

Organoid gastrointestinal dan hati dari sel punca pasien merepresentasikan kemajuan signifikan dalam pemodelan penyakit berbasis in vitro karena mampu mempertahankan karakteristik struktural, genetik, dan fungsional jaringan asal secara akurat dibandingkan model konvensional^{1,2}. Pada sistem gastrointestinal, organoid mampu membentuk arsitektur kript-vilus serta mempertahankan diferensiasi sel epitel utama, sehingga memungkinkan absorpsi, interaksi mikrobiota, dan respons terhadap cedera lebih representatif, termasuk dalam mereplikasi dinamika fisiologis seperti gradien oksigen yang berperan dalam cedera usus³. Sementara itu, liver organoids menunjukkan kemampuan mempertahankan fungsi hepatosit, terutama dalam metabolisme obat dan detoksifikasi, sehingga relevan untuk evaluasi farmakokinetik dan

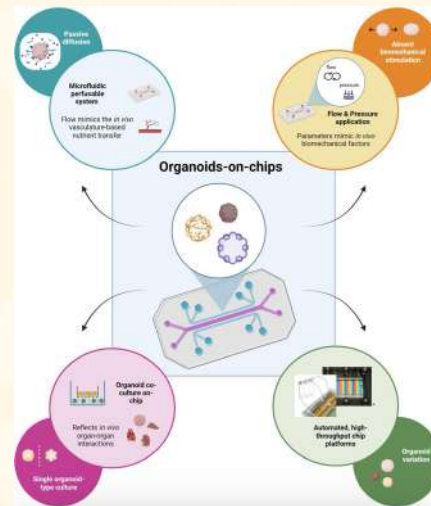
hepatotoksitas⁵. kombinasi organoid hanya menunjukkan viabilitas yang lebih gastrointestinal dan hati memungkinkan baik, tetapi juga mampu diuji terhadap pemodelan yang berperan dalam berbagai dosis obat secara simultan serta metabolisme obat dan respons terapi menilai efektivitas dan potensi toksisitas sistemik, sehingga meningkatkan yang lebih rinci daripada kultur 3D statis^{4,13}. akurasi.



Gambar 1. Skema model human organoids-on-chips untuk aplikasi biomedis¹

3.2 Integrasi Microfluidic

Integrasi organoid pasien ke dalam microfluidic system memungkinkan terjadinya aliran media, distribusi nutrisi dan oksigen, serta interaksi seluler secara kontinu, sehingga kultur organoid dapat mempertahankan fungsi fisiologis organ gastrointestinal dan hati dalam kondisi yang lebih mendekati in vivo dibanding dengan kultur statis tradisional^{1,9,10}. Dalam sistem ini, media kultur dialirkan melalui kanal mikrofluidik yang terprogram sehingga menciptakan gradien nutrisi dan oksigen yang stabil, sekaligus menghadirkan gaya mekanik seperti shear stress yang penting untuk pematangan organoid dan simulasi respons farmakologis^{10,11}. Pengaturan aliran dan tekanan ini juga memungkinkan pemantauan parameter kunci seperti metabolisme obat dan biomarker respons sel dalam waktu nyata, karena sensor integrasi pada chip sanggup merekam perubahan fungsi sel secara langsung seiring aliran media¹². Hasilnya, organoid yang ditempatkan pada microfluidic chip tidak



Gambar 2. Skematik microfluidic perfusable network yang menunjukkan aliran media, tekanan biomekanik, dan potensi co-culture organoid⁹

3.3 Aplikasi Precision Medicine

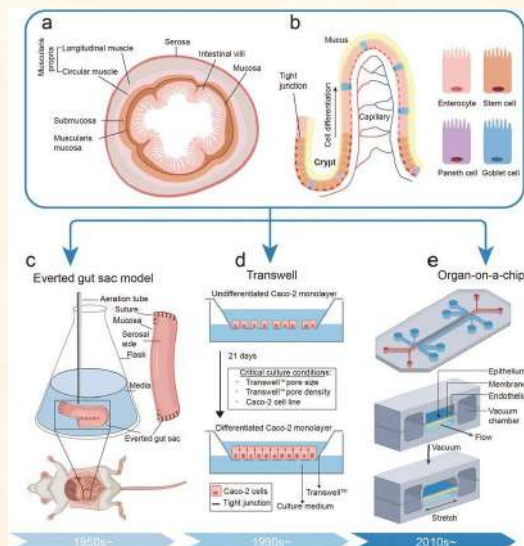
Variabilitas respons terapi pada penyakit gastrointestinal dan hepatobilier menunjukkan keterbatasan pendekatan berbasis populasi dalam memenuhi kebutuhan individual pasien. Organoid-on-a-chip menawarkan solusi dengan mengintegrasikan organoid dari sel punca pasien ke dalam sistem microfluidic yang mampu mereplikasi kondisi fisiologis secara dinamis, sehingga respons obat dapat dievaluasi lebih akurat sesuai karakteristik genetik dan fenotipik individu^{1,6}. Pada sistem gastrointestinal, model ini memungkinkan analisis interaksi epitel usus, paparan obat, dan gradien oksigen secara simultan, sehingga variasi respons terapi dan target spesifik dapat diidentifikasi³. Sementara itu, pada sistem hepatobilier, platform ini memberikan gambaran yang lebih realistis terkait metabolisme obat dan toksisitas, termasuk

dalam sistem multi-organ yang dapat mengevaluasi efek sistemik secara bersamaan^{4,5}. Selain itu, kemampuan high-throughput screening pada organoid pasien mendukung pemilihan terapi yang lebih tepat serta meningkatkan prediksi farmakokinetik dan farmakodinamik, sehingga memperkuat peran organoid-on-a-chip sebagai dasar pengembangan precision medicine berbasis pasien^{6,8,9}.

3.4 Relevansi terhadap Internal Equilibrium

Integrasi organoid-on-a-chip dengan microfluidic system memungkinkan pemodelan internal equilibrium organ secara komprehensif dengan meniru distribusi nutrisi, oksigen, dan faktor biomekanik yang terjadi secara fisiologis pada organ gastrointestinal dan hati^{7,9}. Aliran media yang terkontrol dalam kanal mikrofluidik mensimulasikan gradien nutrisi dan oksigen serta tekanan shear stress, yang penting untuk mempertahankan viabilitas dan fungsi sel selama kultur jangka panjang. Hal ini memungkinkan organoid mempertahankan metabolisme normal, sekresi enzim, dan interaksi sel-sel pendukung, sehingga respons terhadap obat dapat diamati dalam konteks fisiologis yang realistis^{4,6}. Dengan kata lain, platform ini memungkinkan evaluasi bagaimana obat memengaruhi keseimbangan internal organ, termasuk metabolisme obat, akumulasi metabolit toksik, dan dampak multi-organ, sehingga prediksi respons terapi lebih akurat dan relevan dengan kondisi pasien individual. Selain itu, microfluidic system juga memungkinkan interaksi multi-organoid secara simultan, sehingga homeostasis

antar-organ, misalnya interaksi gut-liver axis, dapat dimonitor. Dengan kemampuan ini, platform organoid-on-a-chip mampu meniru feedback fisiologis internal yang biasanya hilang pada kultur statis, termasuk respons adaptif terhadap perubahan lingkungan, fluktuasi nutrisi, atau stres obat. Pendekatan ini mendukung precision medicine karena memungkinkan penyesuaian terapi berdasarkan respons individual organoid pasien, meminimalkan risiko toksisitas, dan memberikan data yang lebih representatif untuk pengambilan keputusan klinis^{7,11,15}.



Gambar 3. Skematik microfluidic organ-on-a-chip dengan dua organoid (gut dan liver) menunjukkan aliran media dan interaksi antar-organoid untuk meniru internal equilibrium⁶

3.5 Tantangan dan Prospek

Meskipun organoid-on-a-chip menawarkan pendekatan yang lebih representatif dalam memodelkan sistem biologis manusia, implementasinya masih menghadapi berbagai tantangan yang bersifat teknis, metodologis, dan translasi klinis. Kompleksitas desain sistem mikrofluidik, yang menuntut presisi tinggi dalam pengaturan aliran, tekanan, serta distribusi

nutrien, menjadi hambatan utama dalam memastikan reproduktibilitas dan skalabilitas teknologi ini dalam skala luas. Selain itu, variabilitas intrinsik organoid yang berasal dari sel punca pasien turut menimbulkan heterogenitas hasil, terutama ketika protokol kultur, diferensiasi, dan kondisi mikroenvironment belum sepenuhnya terstandarisasi. Tantangan lain juga terlihat pada integrasi multi-organ dalam satu platform, di mana sinkronisasi fungsi antar jaringan serta stabilitas jangka panjang sistem masih menjadi isu yang belum sepenuhnya teratasi, sehingga membatasi translasi langsung ke praktik klinis^{9,13,15}.

Di sisi lain, perkembangan pesat dalam bidang bioengineering dan teknologi komputasi memberikan prospek yang signifikan bagi optimalisasi platform ini dalam konteks precision medicine. Integrasi sensor real-time memungkinkan pemantauan parameter biologis secara kontinu, sementara sistem berbasis microfluidic automation membuka peluang untuk melakukan evaluasi respons obat secara dinamis dan berulang dalam satu platform yang sama. Selain itu, pengembangan sistem *high-throughput* dan integrasi multi-organ, seperti model sumbu usus-hati, berpotensi meningkatkan akurasi prediksi farmakokinetik dan farmakodinamik secara lebih komprehensif. Dalam perspektif jangka panjang, sinergi antara organoid-on-a-chip dengan pendekatan multi-omics serta kecerdasan buatan diproyeksikan akan memperkuat paradigma terapi yang benar-benar terpersonalisasi, sehingga tidak hanya meningkatkan efektivitas terapi, tetapi juga meminimalkan risiko toksisitas serta mempercepat translasi hasil penelitian ke dalam praktik klinis berbasis pasien^{6,11,14}.

SIMPULAN

Tinjauan ini menegaskan bahwa

variabilitas respons terapi pada penyakit gastrointestinal dan hepatobilier merupakan tantangan klinis yang signifikan, yang tidak dapat sepenuhnya dijelaskan melalui pendekatan konvensional. Keterbatasan model eksperimental seperti kultur dua dimensi dan model hewan dalam merepresentasikan kompleksitas fisiologi manusia menjadi hambatan utama dalam pengembangan terapi yang presisi. Dalam konteks ini, organoid-on-a-chip muncul sebagai pendekatan inovatif yang mampu menjembatani kesenjangan tersebut melalui integrasi organoid berbasis sel punca pasien dengan sistem mikrofluidik yang dinamis.

Secara fundamental, teknologi ini memungkinkan reproduksi lingkungan mikro fisiologis yang lebih representatif, termasuk distribusi nutrien, gradien oksigen, serta stimulus biomekanik yang memengaruhi fungsi seluler. Integrasi multi-organoid, khususnya pada sumbu usus-hati, memberikan pemahaman yang lebih komprehensif terhadap proses farmakokinetik dan farmakodinamik obat secara sistemik. Dengan demikian, organoid-on-a-chip tidak hanya meningkatkan relevansi model *in vitro*, tetapi juga berperan sebagai platform prediktif yang mampu mengevaluasi efektivitas dan toksisitas obat secara individual sesuai karakteristik biologis pasien.

Secara keseluruhan, organoid-on-a-chip memiliki potensi besar dalam mentransformasi paradigma pengembangan terapi menuju precision medicine yang lebih personal, prediktif, dan efisien. Meskipun demikian, implementasi luas teknologi ini masih menghadapi tantangan berupa keterbatasan

standardisasi, variabilitas biologis organoid, serta kurangnya validasi klinis berskala besar. Oleh karena itu, diperlukan penguatan bukti melalui penelitian prospektif dan integrasi teknologi lanjutan guna memastikan relevansi klinis serta mempercepat translasi teknologi ini ke dalam praktik medis berbasis pasien.

SARAN

Optimalisasi pemanfaatan organoid-on-a-chip sebagai platform precision medicine memerlukan sinergi antara implementasi klinis dan penguatan kerangka metodologis. Secara klinis, organoid berbasis sel punca pasien berpotensi dimanfaatkan sebagai alat prediktif dalam menentukan respons terapi, terutama pada kondisi dengan heterogenitas biologis tinggi, melalui evaluasi efektivitas dan toksisitas obat secara individual. Pendekatan ini dapat mendukung pemilihan terapi yang lebih tepat serta mengurangi risiko kegagalan pengobatan. Di sisi lain, pengembangan metodologi perlu difokuskan pada standardisasi proses kultur organoid dan parameter sistem mikrofluidik untuk meningkatkan konsistensi hasil antar penelitian. Selain itu, diperlukan validasi prospektif berskala besar, integrasi dengan teknologi multi-omics dan kecerdasan buatan, serta kajian biaya-efektivitas guna memastikan bahwa implementasi teknologi ini tidak hanya relevan secara ilmiah, tetapi juga aplikatif dan berkelanjutan dalam sistem pelayanan kesehatan berbasis precision medicine.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wang H, Ning X, Zhao F, Zhao H, Li D. Human organoids-on-chips for

biomedical research and applications. *Theranostics*. 2024;14(2):788-818. doi:10.7150/thno.90492

2. Carvalho MR, Yan LP, Li B, et al. Gastrointestinal organs and organoids-on-a-chip: advances and translation into the clinics. *Biofabrication*. 2023;15(4). doi:10.1088/1758-5090/acf8fb
3. Huang J, Xu Z, Jiao J, et al. Microfluidic intestinal organoid-on-a-chip uncovers therapeutic targets by recapitulating oxygen dynamics of intestinal IR injury. *Bioact Mater*. 2023; eCollection. doi:10.1016/j.bioactmat.2023.07.001
4. Liu J, Wu G, Wu D, et al. Microfluidic organoid-slice-on-a-chip system for studying anti-cholangiocarcinoma drug efficacy and hepatorenal toxicity. *Lab Chip*. 2025;25(12):2839-50. doi:10.1039/d4lc00902a
5. Liu S, Cheng C, Zhu L, et al. Liver organoids: updates on generation strategies and biomedical applications. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15:244. doi:10.1186/s13287-024-03865-3
6. Man Y, Liu Y, Chen QW, Zhang ZR, Li MF, Xu LS, et al. Organoids-on-a-Chip for Personalized Precision Medicine. *Adv Healthc Mater*. 2024;13(30):e2401843. doi:10.1002/adhm.202401843
7. Wang H, Zhu W, Xu C, Su W, Li Z. Engineering organoids-on-chips for drug testing and evaluation. *Metabolites*. 2024;156065. doi:10.1016/j.metabol.2024.156065
8. Papamichail L. Organoids-on-a-chip: microfluidic technology enables culture of organoids with enhanced tissue function and potential for

- disease modeling. *Front Bioeng Biotechnol.* 2025.
doi:10.3389/fbioe.2025.1515340
9. Zhangjie Li, Dingyuan Yu, Chenyang Zhou, et al. Engineering vascularised organoid-on-a-chip: strategies, advances and future perspectives. *Biomater Transl.* 2024;5(1):21-32. doi:10.12336/biomatertransl.2024.01.003.
 10. Zhang K, Xi J, Wang Y, et al. A microfluidic chip-based automated system for whole-course monitoring the drug responses of organoids. *Anal Chem.* 2024;96(24):10092-10101. doi:10.1021/acs.analchem.4c02075
 11. Microfluidic organ-on-a-chip models for the gut–liver axis: from structural mimicry to functional insights. *Biomaterials Sci.* 2025;10.1039/D4BM01273A
 12. Luo Y, Li X, Zhao Y, et al. Development of organs-on-chips and their impact on precision medicine and advanced system simulation. *Pharmaceutics.* 2023;15(8):2094. doi:10.3390/pharmaceutics15082094
 13. Li B, Tang Y, Huang Z, Ma L, Song J, Xue L. Synergistic innovation in organ-on-a-chip and organoid technologies: reshaping the future of disease modeling, drug development, and precision medicine. *Protein Cell.* 2025;1–18. doi:10.1093/procel/pwaf058.
 14. Chauhdari T, Zaidi SA, Su J, Ding Y. Organoids meet microfluidics: recent advancements, challenges, and future of organoids-on-chip. *Biomed Microdevices.* 2025;4(1):71-88. doi:10.1007/s44164-025-00086-7
 15. Low, L. A., Mummery, C., Berridge, B. R., Austin, C. P., & Tagle, D. A. (2021). Organs-on-chips: into the next decade. *Nature reviews. Drug discovery*, 20(5), 345–361. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0079-3>

The background is a deep blue with various abstract geometric elements. There are large, overlapping circles and triangles in lighter shades of blue. A prominent white rounded rectangle is centered on the page, serving as a container for the text. Inside this rectangle, the words "Public" and "Poster" are written in a bold, dark blue, sans-serif font, stacked vertically. The text has a slight drop shadow, making it stand out from the white background.

Public Poster

**GERD Bikin PERIH?!
Jangan Khawatir,
Akali Dengan TEH
JAKUN!**

**M. Athaya Hayyan
Siti Aura Ramadhani
Rama Alfaizun Putra Chaesar**



GERD Bikin PERIH?! Jangan Khawatir, Akali Dengan TEH JAKUN!



Apa itu GERD

Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) adalah kondisi ketika asam lambung naik ke kerongkongan karena peningkatan produksi asam lambung serta kendornya cincin otot pembatas lambung dan kerongkongan sehingga menimbulkan keluhan yang tidak nyaman.



1 dari 7 orang dewasa di dunia mengalami GERD



Terdapat
274.396+
Kasus GERD di
Indonesia
(Kemenkes, 2019)

FUN FACT



Kebiasaan makan terlambat, makan berlebihan, dan langsung berbaring setelah makan dapat memicu terjadinya GERD loh!

GEJALA GERD, INGAT

PERIH

P Pahit atau asam di mulut

E Enek dan mual

R Rasa nyeri di ulu hati

I Ingin sendawa terus menerus

H Heartburn
(Rasa terbakar di dada)



FAKTOR RISIKO



ATASI & CEGAH DENGAN

TEH JAKUN

J

Jauhi Alkohol dan Rokok



A

Atur Pola Makan



K

Konsultasi dengan Dokter



U

Utamakan Gaya Hidup Sehat



N

Naikkan Posisi Kepala Saat Tidur



SCAN THIS FOR MORE!



Scientific Essay

**Sistem Biotherapeutik Cerdas
Berbasis Probiotik CRISPR:
Sensor Degradasi Mikroplastik
dan Regenerasi Mukosa
Guna Restorasi Total Aksis Gut-
Liver**

Nur Amanah Putri



**Sistem Biotherapeutik Cerdas Berbasis Probiotik CRISPR:
Sensor Degradasi Mikroplastik dan Regenerasi Mukosa
Guna Restorasi Total Aksis *Gut-Liver***

Lomba Esai Ilmiah Medical Djogja Scientific Competition
(MEDJONSON) 2026



**Nur Amanah Putri
C011231123**

**PENDIDIKAN DOKTER UMUM
FAKULTAS KEDOKTERAN
2026**

Sistem Biotherapeutik Cerdas Berbasis Probiotik CRISPR: Sensor Degradasi Mikroplastik dan Regenerasi Mukosa Guna Restorasi Total Aksis *Gut-Liver*

PENDAHULUAN

Sistem gastrointestinal dan hepatobilier merupakan pilar utama dalam pemeliharaan ekuilibrium internal melalui integrasi fungsi digesti, absorpsi nutrisi, metabolisme energi, serta detoksifikasi sistemik (Meyer and Duca, 2023; Rui, 2014; Zhang dkk., 2024; Yin dkk., 2025; Litwin and Koronowski, 2025; Tilg dkk., 2022). Keharmonisan fungsi kedua sistem ini menjamin pemrosesan setiap substrat metabolik secara efisien dan mencegah akumulasi zat sitotoksik yang merusak homeostasis (Yan dkk., 2023; Alfonsi dkk., 2026). Stabilitas fisiologis tersebut saat ini menghadapi ancaman eksistensial akibat krisis global resistensi antimikroba yang meningkatkan angka morbiditas serta mortalitas di berbagai belahan dunia secara signifikan. (WHO, 2025; Patra dkk., 2025). Proyeksi data terbaru menunjukkan bahwa kegagalan terapi antibiotik konvensional diperkirakan akan menyebabkan 39,1 juta kematian kumulatif pada periode 2025–2050, dengan beban terbesar terkonsentrasi di wilayah Asia Tenggara, Asia Selatan, dan Asia Timur (GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators, 2024). Faktor lingkungan yang memperparah eskalasi beban mortalitas ini secara kronis di dalam lumen usus manusia adalah polusi partikel mikroplastik (MPs) dan nanoplastik (NPs).

Infiltrasi MPs dan NPs ke dalam sistem pencernaan manusia merupakan masalah biomedis kompleks karena partikel polimer ini terdeteksi secara persisten dalam feses, plasenta, hingga jaringan hati manusia. (Roslan dkk., 2024; Horvatits dkk., 2024; Zhou dkk., 2025). Dalam konteks biologi molekuler, mikroplastik berfungsi sebagai perancah abiotik yang memicu pembentukan ekosistem mikrob baru dengan istilah *Plastisphere*. Sifat hidrofobik permukaan mikroplastik memfasilitasi adhesi bakteri patogen untuk membentuk biofilm yang stabil dan resisten terhadap stres lingkungan di dalam usus (Du dkk., 2022; Witsø dkk., 2024; Tamargo dkk., 2022; Jia dkk., 2024). Kondisi ini mengubah lanskap mikrobiota usus menjadi pusat pertemuan genetik yang mengakselerasi evolusi bakteri melalui mekanisme pertukaran genetik yang tidak terkendali.

Mekanisme utama yang mendasari eskalasi resistensi ini adalah akselerasi transfer gen horizontal melalui proses konjugasi bakteri di permukaan mikroplastik. Kepadatan seluler yang ekstrem di dalam struktur biofilm plastik menurunkan hambatan entropik bagi perpindahan plasmid yang membawa gen resistensi antibiotik (Liu dkk., 2025; Zhang dkk., 2025). Fenomena tersebut menciptakan reservoir genetik yang meluas sehingga gen resistensi didistribusikan ke bakteri komensal dan patogen secara merata (Witsø dkk., 2024; Zhang dkk., 2025). Dampak klinis dari akumulasi genetik ini adalah disrupsi sawar epitel usus dan peningkatan permeabilitas mukosa yang memicu translokasi bakteri serta partikel plastik menuju hati melalui sirkulasi vena porta (Zhou dkk., 2025; Wang dkk., 2024). Partikel nanoplastik di dalam jaringan hati memicu respons imun patologis melalui aktivasi sel Kupffer dan inflamasi NLRP3 (Halder dkk., 2023; Ruiz-Ramos dkk., 2025). Kondisi tersebut berakibat pada inflamasi hepatobilier kronis, gangguan metabolisme glukosa, serta kegagalan fungsi detoksifikasi sistemik (Halder dkk., 2023; Wang dkk., 2024).

DINAMIKA BIOFISIKA DAN PEMBENTUKAN IDENTITAS BIOLOGIS PADA ANTARMUKA MIKROPLASTIK

Interaksi antara partikel polimer dan sistem gastrointestinal dimulai melalui pembentukan antarmuka biologis yang kompleks (Brouwer dkk., 2024). Segera setelah partikel memasuki lumen usus, terjadi pembentukan lapisan mahkota protein (*protein corona*) yang menyelimuti permukaan polimer tersebut. Pada partikel berukuran nanometrik, fenomena ini berkembang menjadi mahkota albumin serum multilayer yang membungkus nanoplastik (Rajendran dkk., 2022). Pembentukan mahkota albumin ini memberikan identitas biologis baru yang memungkinkan nanoplastik untuk menghindari pengawasan imun dan memperpanjang waktu retensi di dalam sirkulasi darah (Lee dkk., 2015). Perlekatan antara albumin serum dan nanoplastik menyebabkan perubahan pada struktur sekunder protein yang meningkatkan sitotoksitas terhadap sel inang (Fleischer dkk., 2014).

Mekanisme adhesi mikrob pada permukaan mikroplastik dikendalikan secara fundamental oleh prinsip termodinamika energi bebas permukaan (Chen dkk., 2025). Kondisi perlekatan yang terjadi secara spontan dapat dijelaskan melalui nilai perubahan energi bebas Gibbs (ΔG) yang bernilai negatif sesuai dengan persamaan biofisika:

$$\Delta G_{\text{adhesi}} = \gamma_{sl} - \gamma_{sv} - \gamma_{lv}$$

Variabel γ_{sl} , γ_{sv} , dan γ_{lv} masing-masing merepresentasikan tegangan antarmuka pada fase sel padat, sel uap, dan cair uap. Sifat hidrofobik mikroplastik memicu bakteri untuk berpindah dari fase cair usus guna membentuk biofilm yang stabil (Čuk dkk., 2024). Struktur biofilm di atas permukaan mikroplastik menyediakan matriks polimer ekstraseluler (EPS) yang berfungsi melindungi komunitas mikrob dari gangguan mekanik peristaltik usus (Zhang dkk., 2025). Sebagaimana diilustrasikan pada **Gambar 1**, pembentukan identitas biologis ini memungkinkan partikel bertindak sebagai lokus pertemuan yang meningkatkan kepadatan seluler bakteri secara signifikan dibandingkan dengan kondisi suspensi planktonik. Peningkatan densitas seluler bakteri di dalam ekosistem plastisfer usus ini menjadi prasyarat mekanistik utama bagi terjadinya transfer genetik intensif melalui mekanisme konjugasi plasmid (Zhang dkk., 2025; Zhou dkk., 2024; Kessler dkk., 2023).

PATOFISIOLOGI DISRUPSI AKSIS PORTAL-HEPATIK DAN INHIBISI JALUR METABOLISME CHREBP

Kepadatan seluler bakteri yang ekstrem dalam struktur biofilm tersebut menurunkan hambatan entropik bagi kontak fisik antarsel yang diperlukan untuk proses pertukaran plasmid secara horizontal. Permukaan mikroplastik berperan sebagai katalisator bagi mekanisme transfer gen horizontal yang mempercepat penyebaran gen resistensi antibiotik di dalam saluran pencernaan manusia secara masif (Zhang dkk., 2025; Liu dkk., 2025).

Efisiensi transfer genetik yang digambarkan pada **Gambar 2** berkontribusi pada eskalasi krisis resistensi global. Akumulasi patogen pada biofilm plastik memicu pelepasan mediator inflamasi yang mendisrupsi fungsi sawar mukosa usus. Nanoplastik menginduksi stres oksidatif melalui peningkatan produksi radikal bebas (reactive oxygen species) serta inhibisi enzim antioksidan seperti superoksida dismutase dan katalase. Kerusakan pada protein *tight junction* meningkatkan permeabilitas epitel usus yang memfasilitasi translokasi partikel berukuran kecil menuju sirkulasi vena porta (Chen dkk., 2025; Hsu dkk., 2025; Mahmud dkk., 2024)

Translokasi sistemik yang ditampilkan pada **Gambar 3** menyebabkan

nanoplastik terakumulasi di jaringan hati dan memicu disrupsi metabolik yang berat. Nanoplastik menghambat sintesis *Carbohydrate Regulatory Element-Binding Protein* (ChREBP) di dalam hepatosit. Penurunan kadar ChREBP ini menghambat konversi glukosa menjadi asetil-koenzim A dengan cara menekan produksi enzim piruvat kinase dan ATP-sitrat liase. Akibatnya, terjadi gangguan metabolisme glukosa-lipid yang meningkatkan risiko diabetes tipe II dan hiperlipidemia (Zhou dkk., 202).

Kondisi metabolik yang terganggu sebagaimana pada **Gambar 4** disertai dengan aktivasi sel kupffer yang memicu inflamasi hepatobilier kronis. Aktivasi ini merangsang pelepasan berbagai sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α yang memperburuk kerusakan jaringan hati (Chiang dkk., 2024).

INTERVENSI KURATIF BIOTHERAPEUTIK CERDAS CRISPR-CAS9 DUAL-MODAL

Upaya pemulihan homeostasis sistemik memerlukan strategi biotherapeutik cerdas untuk mengatasi akumulasi gen resistensi pada sumber utamanya di permukaan mikroplastik usus. Penggunaan probiotik rekayasa dari genus *Lactobacillus* merupakan solusi inovatif untuk menghantarkan kaset genetik CRISPR-Cas9 secara spesifik melalui mekanisme konjugasi bakteri lintas-spesies. Bakteri probiotik ini dirancang secara genetika untuk memiliki afinitas pengikatan yang tinggi terhadap permukaan polimer sintetik melalui ekspresi protein adhesin spesifik. Kemampuan penempelan kompetitif ini memungkinkan probiotik rekayasa mendominasi antarmuka mikroplastik dan menekan populasi bakteri patogen secara mekanik. Sistem CRISPR-Cas9 yang dihantarkan oleh probiotik ini bekerja sebagai instrumen nuklease presisi dalam menargetkan sekuens gen resistensi spesifik.

Inovasi utama dari sistem ini terletak pada kemampuan restoratif dual-modal setelah eradikasi gen resistensi dilakukan. Probiotik rekayasa ini dilengkapi dengan biosensor biokimia yang sensitif terhadap degradasi mikroplastik. Setelah mendeteksi produk degradasi tersebut di dalam biofilm, probiotik memicu dua respons kuratif mutakhir:

1. Regenerasi Mukosa Usus (*Local Restorative*): Probiotik mengekspresikan protein *Growth Factor* (Faktor Pertumbuhan) secara lokal yang mempercepat proliferasi sel enterosit dan merestorasi protein *tight junction* guna menyembuhkan *leaky gut*.

2. Modulasi Hepar Sistemik (*Targeted Hepatobiliary*): Probiotik menyekresikan mediator anti-inflamasi, seperti sitokin Interleukin-10 (IL-10), yang ditargetkan untuk memasuki vena porta dan meredakan aktivasi sel Kupffer serta piroptosis pada hati, sehingga secara efektif menekan inflamasi hepatobilier (Zhou dkk. 2025).

Implementasi sistem *biotherapeutik* dual-modal yang digambarkan pada **Gambar 5** memberikan solusi kuratif yang jauh lebih komprehensif dibandingkan dengan sekadar eradikasi gen resistensi. Eradikasi genetik ini melibatkan pengenalan urutan DNA plasmid resistensi spesifik melalui panduan RNA yang telah diprogram sebelumnya. Setelah target genetik teridentifikasi, enzim Cas9 melakukan pemotongan untai ganda DNA yang mengakibatkan eliminasi fungsional dari gen resistensi tanpa membunuh inang bakteri secara keseluruhan. Intervensi ini secara efektif membersihkan ekosistem Plastisphere usus dari materi genetik patogen. Melalui pemulihan fungsi sawar usus dan penurunan beban inflamasi pada hati, ekuilibrium internal tubuh Indonesia dapat dipertahankan secara optimal di tengah tantangan kontaminasi mikroplastik global (Teng dkk., 2024).

Teknologi yang digambarkan pada **Gambar 5** memungkinkan sistem CRISPR-Cas9 bekerja sebagai instrumen nuklease presisi dalam menargetkan sekuens gen resistensi spesifik (Neil dkk., 2021). Mekanisme eradikasi genetik ini melibatkan pengenalan urutan DNA plasmid melalui panduan RNA yang telah diprogram sebelumnya. Setelah target genetik teridentifikasi, enzim Cas9 melakukan pemotongan untai ganda DNA yang mengakibatkan eliminasi fungsional dari gen resistensi. Intervensi ini secara efektif membersihkan ekosistem plastisfer usus dari materi genetik patogen sebelum terjadi translokasi sistemik yang merusak hati. Restorasi fungsi sawar usus dan penurunan beban inflamasi pada jaringan hati merupakan luaran klinis utama dari penerapan teknologi genetika ini bagi kesehatan masyarakat Indonesia.

PENUTUP

Penggunaan integrasi antara teknologi rekayasa genetika dan pemahaman biologi sistemik menawarkan perspektif baru dalam menjaga homeostasis gastrointestinal serta hepatobilier. Strategi penggunaan probiotik CRISPR-Cas9 merupakan langkah krusial dalam mengeliminasi reservoir gen resistensi antibiotik yang tersembunyi di

dalam biofilm mikroplastik usus. Penemuan mekanisme disrupsi metabolik ChREBP dan peran mahkota albumin mempertegas urgensi penanganan partikel mikro-nano plastik sebagai ancaman kesehatan sistemik. Keberhasilan inovasi ini diharapkan dapat memperkuat sistem pertahanan internal tubuh manusia terhadap ancaman polutan lingkungan yang semakin kompleks di masa depan. Upaya berkelanjutan dalam eksplorasi biomedis ini menjadi determinan penting bagi kemajuan ilmu kedokteran di Indonesia guna mencapai ekuilibrium kesehatan yang optimal bagi seluruh masyarakat.

Daftar Pustaka

Meyer, R. K., & Duca, F. A. (2023). Endocrine Regulation of Metabolic Homeostasis via The Intestine and Gut Microbiome. *The Journal of endocrinology*, 258(2), e230019. <https://doi.org/10.1530/JOE-23-0019>

Rui L. 2014. Energy metabolism in the liver. *Comprehensive Physiology*, 4(1), 177–197. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130024>

Yin, J., Zhang, M., Jiang, W., Huang, X., & Yin, Y. (2025). Microbial Interactions with Intestinal Lipid Digestion and Absorption: Emerging Targets for Metabolic Disorders. *Research* (Washington, D.C.), 8, 0904. <https://doi.org/10.34133/research.0904>

Zhang, R., Perekatt, A., & Chen, L. (2024). Metabolic regulation of intestinal homeostasis: molecular and cellular mechanisms and diseases. *MedComm*, 5(11), e776. <https://doi.org/10.1002/mco2.776>

Litwin, C., & Koronowski, K. B. (2025). Liver as a nexus of daily metabolic cross talk. *International review of cell and molecular biology*, 393, 95–139. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2024.06.001>

Tilg, H., Adolph, T. E., & Trauner, M. (2022). Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications. *Cell Metabolism*, 34(11), 1700–1718. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.09.017>

Alfonsi S, Racciatti F, Guzman F, Fabbretti A, Milon P, Vitali LA, Spurio R and Petrelli D (2026) The plastisphere and river systems as reservoirs for antibiotic resistant bacteria. *Front. Microbiol.* 16:1721325. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1721325>

Yan, M., Man, S., Sun, B. (2023). Gut liver brain axis in diseases: the implications for therapeutic interventions. *Sig Transduct Target Ther* 8, 443 . <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01673-4>

World Health Organization (2025). Global antibiotic resistance surveillance report 2025. Geneva: WHO Team Antimicrobial Resistance Division (AMR), Surveillance, Prevention and Control (SPC). ISBN 9789240116337. Available at:

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240116337> (Accessed: 18 March 2026).

GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. (2024). Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*, 404(10459), 1199–1226. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01867-1)

Patra, M., Gupta, A. K., Kumar, D., & Kumar, B. (2025). Antimicrobial resistance: A rising global threat to public health. *Infection and Drug Resistance*, 18, 5419–5437. <https://doi.org/10.2147/IDR.S530557>

Roslan, N. S., Lee, Y. Y., Ibrahim, Y. S., Tuan Anuar, S., Yusof, K. M. K. K., Lai, L. A., & Brentnall, T. (2024). Detection of microplastics in human tissues and organs: A scoping review. *Journal of Global Health*, 14(04179), 04179. <https://doi.org/10.7189/jogh.14.04179>

Horvatits, T., Tamminga, M., Liu, B., Sebode, M., Carambia, A., Fischer, L., Fischer, E. K. (2022). Microplastics detected in cirrhotic liver tissue. *EBioMedicine*, 82(104147), 104147. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104147>

Du, Y., Liu, X., Dong, X., & Yin, Z. (2022). A review on marine plastisphere: biodiversity, formation, and role in degradation. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 20, 975–988. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.02.008>

Witsø, I. L., Basson, A., Aspholm, M., Wasteson, Y., & Myrmel, M. (2024). Wastewater-associated plastispheres: A hidden habitat for microbial pathogens? *PloS One*, 19(11), e0312157. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0312157>

Tamargo, A., Molinero, N., Reinosa, J. J., Alcolea-Rodriguez, V., Portela, R., Bañares, M. A., ... Moreno-Arribas, M. V. (2022). PET microplastics affect human gut microbiota communities during simulated gastrointestinal digestion, first evidence of plausible polymer biodegradation during human digestion. *Scientific Reports*, 12(1), 528. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04489-w>

Jia, J., Liu, Q., Zhao, E., Li, X., Xiong, X., & Wu, C. (2024). Biofilm formation on microplastics and interactions with antibiotics, antibiotic resistance genes and pathogens in aquatic environment. *Eco-Environment & Health*, 3(4), 516–528. <https://doi.org/10.1016/j.eehl.2024.05.003>

Liu, Y., Liu, L., Wang, X., Shao, M., Wei, Z., Wang, L., ... Zheng, H. (2025). Microplastics enhance the prevalence of antibiotic resistance genes in mariculture sediments by enriching host bacteria and promoting horizontal gene transfer. *Eco-Environment & Health*, 4(1), 100136. <https://doi.org/10.1016/j.eehl.2025.100136>

Zhang, X., Dong, Z., Zhang, S., Ma, J., & Liu, S. (2025). Microplastic

biofilm as hotspots of antibiotic resistance genes and potential pathogens. *Npj Biofilms and Microbiomes*, 12(1), 24. <https://doi.org/10.1038/s41522-025-00890-9>

Witsø, I. L., Baral, A., Llarena, A.-K., Aspholm, M., Myrmel, M., & Wasteson, Y. (2025). Plastispheres as reservoirs of antimicrobial resistance: Insights from metagenomic analyses across aquatic environments. *PloS One*, 20(9), e0330754. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0330754>

Zhou, L., Ran, L., He, Y., & Huang, Y. (2025). Mechanisms of microplastics on gastrointestinal injury and liver metabolism disorder (Review). *Molecular Medicine Reports*, 31(4), 1–12. <https://doi.org/10.3892/mmr.2025.13463>

Wang, X., Deng, K., Zhang, P., Chen, Q., Magnuson, J. T., Qiu, W., & Zhou, Y. (2024). Microplastic-mediated new mechanism of liver damage: From the perspective of the gut-liver axis. *The Science of the Total Environment*, 919(170962), 170962. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170962>

Haldar, S., Yhome, N., Muralidaran, Y., Rajagopal, S., & Mishra, P. (2023). Nanoplastics toxicity specific to liver in inducing metabolic dysfunction-A comprehensive review. *Genes*, 14(3), 590. <https://doi.org/10.3390/genes14030590>

Ruiz-Ramos, R., Luna-Palacios, M. A., Pimentel-Toledano, A., Calderón-Garcidueñas, A. L., Viñas-Dozal, J. C., Ruíz-García, F., & López-Amador, N. (2025). Nanoplastics, liver injury, and oxidative mechanisms: Translating animal models into human risk assessment. *Cureus*, 17(6), e86911. <https://doi.org/10.7759/cureus.86911>

Gopinath, P. M., Saranya, V., Vijayakumar, S., Mythili Meera, M., Ruprekha, S., Kunal, R., Chandrasekaran, N. (2019). Assessment on interactive prospectives of nanoplastics with plasma proteins and the toxicological impacts of virgin, coronated and environmentally released-nanoplastics. *Scientific Reports*, 9(1), 8860. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45139-6>

Zhou, Y., Zhang, G., Zhang, D., Zhu, N., Bo, J., Meng, X., Chen, Y., Qin, Y., Liu, H., & Li, W. (2024). Microplastic biofilms promote the horizontal transfer of antibiotic resistance genes in estuarine environments. *Marine environmental research*, 202, 106777. <https://doi.org/10.1016/j.marenvres.2024.106777>

Brouwer, H., Porbahaie, M., Boeren, S., Busch, M., & Bouwmeester, H. (2024). The in vitro gastrointestinal digestion-associated protein corona of polystyrene nano- and microplastics increases their uptake by human THP-1-derived macrophages. *Particle and Fibre Toxicology*, 21(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s12989-024-00563-z>

Rajendran, D., Chandrasekaran, N., Waychal, Y., & Mukherjee, A. (2022).

Nanoplastics alter the conformation and activity of human serum albumin. *NanoImpact*, 27(100412), 100412. <https://doi.org/10.1016/j.impact.2022.100412>

Lee, Y. K., Choi, E.-J., Webster, T. J., Kim, S.-H., & Khang, D. (2015). Effect of the protein corona on nanoparticles for modulating cytotoxicity and immunotoxicity. *International Journal of Nanomedicine*, 10, 97–113. <https://doi.org/10.2147/IJN.S72998>

Fleischer, C. C., & Payne, C. K. (2014). Secondary structure of corona proteins determines the cell surface receptors used by nanoparticles. *The Journal of Physical Chemistry. B*, 118(49), 14017–14026. <https://doi.org/10.1021/jp502624n>

Chen, H., Wang, X., Yin, H., Sun, L., Yang, X., Zhong, W., Liu, L. (2025). Microplastic surface biofilms: a review of structural assembly, influencing factors, and ecotoxicity. *Frontiers in Marine Science*, 12(1701766). <https://doi.org/10.3389/fmars.2025.1701766>

Čuk, N., Simončič, B., Fink, R., & Tomšič, B. (2024). Bacterial adhesion to natural and synthetic fibre-forming polymers: Influence of material properties. *Polymers*, 16(17), 2409. <https://doi.org/10.3390/polym16172409>

Kessler, C., Hou, J., Neo, O., & Buckner, M. M. C. (2023). In situ, in vivo, and in vitro approaches for studying AMR plasmid conjugation in the gut microbiome. *FEMS Microbiology Reviews*, 47(1). doi:10.1093/femsre/fuac044

Milillo, C., Aruffo, E., Di Carlo, P., Patruno, A., Gatta, M., Bruno, A., ... Ballerini, P. (2024). Polystyrene nanoplastics mediate oxidative stress, senescence, and apoptosis in a human alveolar epithelial cell line. *Frontiers in Public Health*, 12, 1385387. doi:10.3389/fpubh.2024.1385387

Chen, J., Cheng, Y., Fu, R., Chen, X., Zhang, P., Lu, Y., ... Cao, G. (2025). Multiomics reveals nonphagocytosable microplastics induce colon inflammatory injury via bile acid-gut Microbiota interactions and barrier dysfunction. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 17(31), 44138–44159. doi:10.1021/acsami.5c07250

Hsu, W.-H., Chen, Y.-Z., Chiang, Y.-T., Chang, Y.-T., Wang, Y.-W., Hsu, K.-T., Lee, B.-H. (2025). Polystyrene nanoplastics disrupt the intestinal microenvironment by altering bacteria-host interactions through extracellular vesicle-delivered microRNAs. *Nature Communications*, 16(1), 5026. doi:10.1038/s41467-025-59884-y

Mahmud, F., Sarker, D. B., Jocelyn, J. A., & Sang, Q.-X. A. (2024). Molecular and cellular effects of microplastics and nanoplastics: Focus on inflammation and senescence. *Cells (Basel, Switzerland)*, 13(21), 1788. doi:10.3390/cells13211788

Chiang, C. C., Yeh, H., Shiu, R. F., Chin, W. C., & Yen, T. H. (2024).

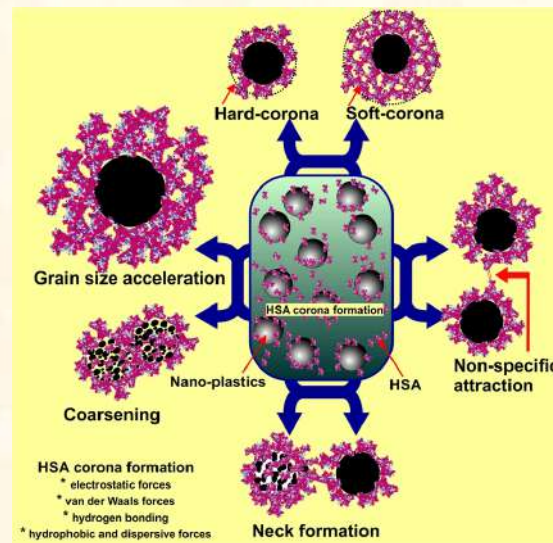


Impact of microplastics and nanoplastics on liver health: Current understanding and future research directions. *World journal of gastroenterology*, 30(9), 1011–1017. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i9.1011>

Neil, K., Allard, N., Roy, P. et al. (2021) High-efficiency delivery of CRISPR-Cas9 by engineered probiotics enables precise microbiome editing. *Mol Syst Biol* 17, MSB202110335 . <https://doi.org/10.15252/msb.202110335>

Teng, X., Zhang, T., & Rao, C. (2024). Novel probiotics adsorbing and excreting microplastics in vivo show potential gut health benefits. *Frontiers in Microbiology*, 15(1522794), 1522794. doi:10.3389/fmicb.2024.1522794

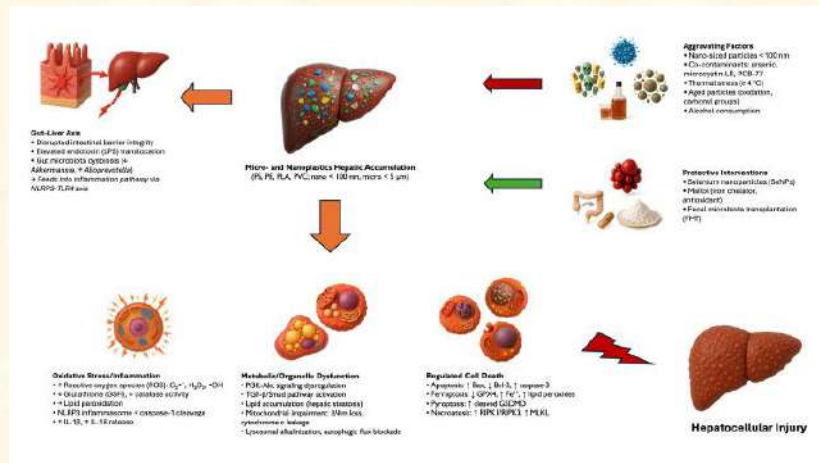
Lampiran



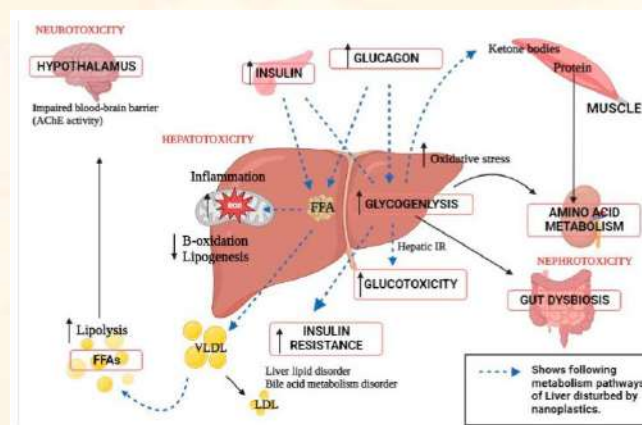
Gambar 1. Pembentukan Identitas Biologis Mikroplastik melalui Mahkota Protein Serum pada Partikel Nanoplastik di Lumen Gastrointestinal (Gopinath dkk., 2019)



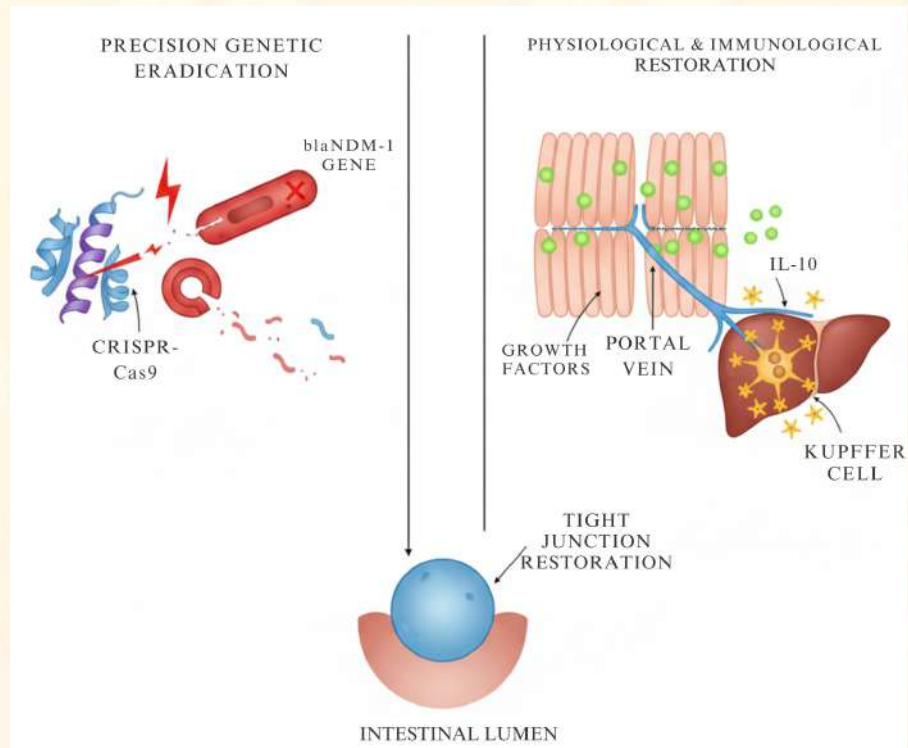
Gambar 2. Dinamika Transfer Gen Horizontal (HGT) Bakteri pada Biofilm Plastisfer Usus (Zhou dkk., 2024).



Gambar 3. Disrupsi metabolik hati oleh mikroplastik (Ruiz-Ramos dkk., 2025).



Gambar 4. Kaskade Inhibisi Jalur Metabolisme Glukosa-Lipid oleh Nanoplastik di Hepatosit (Haldar dkk., 2023).



Gambar 5. Sistem Bioterapeutik Dual-Modal: Eradikasi Genetik CRISPR dan Regenerasi Mukosa Usus.

Pentas Seni Universitas Hasanuddin

Photography

3rd Place

**Raden Dewi Salma Khairunnisa
Nur Fathonah Padmadipoera**



WASCO 2026

**Warmadewa Aesculapius
Scientific Competition**

Literature Review

**Integrasi Aptamer-Based
Biosensor Melalui Mekanisme
Pengengenalan Molekuler Sebagai
Platform Diagnostik Presisi
Dengan Potensi Deteksi Dini
Infeksi Leptospirosis**

**Nurqalbi Putri Mulyani
Athira Zalsabilah
Muh Avila Zaky Ramadhan**

INTEGRASI *APTAMER-BASED BIOSENSOR* MELALUI MEKANISME PENGENALAN MOLEKULER SEBAGAI PLATFORM DIAGNOSTIK PRESISI DENGAN POTENSI DETEKSI DINI INFEKSI LEPTOSPIROSIS

Nurqalbi Putri Mulyani,¹ Athira Zalsabilah,¹ Muh. Avila Zaky Ramadhan¹

¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Kota Makassar

ABSTRAK

Leptospirosis merupakan penyakit infeksi zoonosis yang masih menjadi masalah kesehatan global dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi, termasuk di Indonesia. Diagnosis dini menjadi tantangan karena gejala klinis yang tidak spesifik serta keterbatasan metode konvensional seperti microscopic agglutination test (MAT), kultur, dan polymerase chain reaction (PCR) yang memiliki kendala dalam sensitivitas awal, waktu pemeriksaan, dan aksesibilitas. Oleh karena itu, diperlukan metode diagnostik alternatif yang cepat, akurat, dan mudah diterapkan, terutama pada fasilitas kesehatan terbatas. Tinjauan ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi *aptamer-based biosensor* (aptasensor) dalam deteksi dini infeksi *Leptospira interrogans*. Metode yang digunakan adalah narrative review dengan penelusuran literatur dari PubMed, Scopus, Web of Science, NCKI, dan Google Scholar pada rentang tahun 2022–2026. Seleksi dilakukan menggunakan aplikasi Rayyan® dengan kriteria inklusi berupa original research yang melaporkan performa diagnostik aptasensor. Dari 30 studi yang diidentifikasi, 8 studi memenuhi kriteria inklusi. Hasil menunjukkan bahwa aptasensor memiliki performa diagnostik yang menjanjikan dengan limit of detection (LOD) rendah hingga 4 CFU/mL, sensitivitas mencapai 100%, dan spesifisitas hingga 100%, tergantung pada platform dan desain yang digunakan. Berbagai pendekatan seperti optical-based dan electrochemical biosensor, serta pengembangan metode seleksi aptamer seperti SELEX dan high-throughput SELEX, berkontribusi terhadap peningkatan akurasi dan efisiensi deteksi. Secara keseluruhan, aptasensor menawarkan keunggulan dalam hal sensitivitas, spesifisitas, kecepatan, dan potensi implementasinya yang luas. Meskipun demikian, masih terdapat tantangan dalam aspek seleksi, stabilitas, dan standardisasi. Oleh karena itu, diperlukan pengembangan lebih lanjut untuk mendukung translasi klinis yang optimal.

Kata Kunci: leptospirosis, aptamer, biosensor, *diagnostic*.

ABSTRACT

*Leptospirosis is a zoonotic infectious disease that remains a global health problem with high morbidity and mortality rates, including in Indonesia. Early diagnosis remains challenging due to non-specific clinical manifestations and the limitations of conventional methods such as microscopic agglutination test (MAT), culture, and polymerase chain reaction (PCR), which have constraints in early sensitivity, turnaround time, and accessibility. Therefore, alternative diagnostic methods that are rapid, accurate, and easily applicable are needed, especially in resource-limited healthcare settings. This review aims to explore the potential of aptamer-based biosensors (aptasensors) in the early detection of *Leptospira interrogans* infection. The method used is a narrative review with literature searches conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, NCKI, and Google Scholar within the 2022–2026 period. Selection was performed using the Rayyan® application with inclusion criteria limited to original research reporting the diagnostic performance of aptasensors. Of the 30 studies identified, only 8 met the inclusion criteria. The results show that aptasensors demonstrate promising diagnostic performance with a low limit of detection (LOD) of up to 4 CFU/mL, sensitivity reaching 100%, and specificity up to 100%, depending on the platform and design used. Various approaches such as optical-based and electrochemical biosensors, as well as the development of aptamer selection methods such as SELEX and high-throughput SELEX, contribute to improving detection accuracy and efficiency. Overall, aptasensors offer advantages in terms of sensitivity, specificity, speed, and its wide*

implementation potential. Nevertheless, challenges remain in aspects of selection, stability, and standardization. Therefore, further development is needed to support optimal clinical translation.

Keywords: leptospirosis, aptamer, biosensor, diagnostic.

1. PENDAHULUAN

Leptospirosis adalah infeksi mematikan dengan angka kasus yang terus melonjak di berbagai wilayah dan mengancam nyawa setiap individu yang terpapar. Hingga saat ini, terdapat satu juta kasus dengan 60.000 kematian setiap tahunnya di dunia^[1]. Di Indonesia, angka kasus ini juga dilaporkan meningkat dalam dua tahun terakhir mengikuti dengan pola musim hujan yang terjadi^[2]. Penyakit ini disebabkan oleh bakteri *Leptospira* yang terdapat pada air atau tanah yang terkontaminasi urin hewan terinfeksi dan masuk ke tubuh manusia melalui kulit terbuka, selaput lendir, atau inhalasi air terkontaminasi^[3]. Leptospirosis juga menimbulkan spektrum gejala klinis yang luas, dari demam non spesifik hingga keterlibatan multiorgan. Penyakit ini memiliki waktu inkubasi antara 2-30 hari dengan onset rata-rata 7-10 hari^[4]. Infeksi ini juga memiliki perjalanan penyakit bifasik, di mana fase awal ditandai oleh demam, menggigil, sakit kepala, nyeri otot, muntah, dan diare, sedangkan fase lanjut ditandai oleh manifestasi berat berupa kerusakan ginjal atau hati serta peradangan sistem saraf pusat, termasuk meningitis^[5]. Dengan demikian, sangat diperlukan penegakan diagnosis yang tepat untuk leptospirosis.

Umumnya diagnosis dilakukan dengan melihat komponen pendekatan klinis, epidemiologi, dan pemeriksaan laboratorium^[6]. Gejalanya yang hampir sama dengan penyakit tropis lainnya menjadi salah satu alasan pentingnya dilakukan pemeriksaan laboratorium^[7]. Pada pemeriksaan laboratorium, *Microscopic agglutination test* (MAT), kultur *Leptospira*, dan *Polymerase chain reaction* (PCR) merupakan *gold standard* dalam mengonfirmasi diagnosis. Namun, masing-masing metode masih memiliki keterbatasan. MAT memiliki sensitivitas yang rendah pada fase awal infeksi, yaitu sekitar 14%, dengan spesifisitas 86%^[6]. Kultur *Leptospira* membutuhkan waktu yang lama, sekitar 2-3 minggu, dengan sensitivitas lebih dari 60%^[8]. Sementara itu, PCR memiliki sensitivitas tinggi, mencapai 90%, tetapi pemeriksaan ini belum mudah diakses di seluruh fasilitas pelayanan kesehatan^[9]. Padahal penanganan dini dan

tepat dapat mengurangi angka mortalitas infeksi ini^[10]. Oleh karena itu, diagnosis dini yang mudah diakses menjadi salah satu kunci untuk mencegah prognosis yang buruk pada pasien leptospirosis terutama dengan fasilitas kesehatan yang terbatas.

Biosensor telah dikembangkan sebagai metode deteksi yang lebih andal, hemat biaya, dan akurat^[11]. Di antara berbagai jenis biosensor, *aptamer-based biosensor* (aptasensor) memiliki keunggulan signifikan dibandingkan dengan yang menggunakan reseptor alami seperti antibodi dan enzim^[11]. Hal ini disebabkan oleh kemampuannya yang memiliki sensitivitas, spesifisitas, dan fleksibilitas yang lebih tinggi, sehingga mendukung pengembangan metode deteksi yang sederhana, cepat, dan ekonomis^[12].

Dalam konteks leptospirosis, pemanfaatan aptasensor menjadi inovasi yang menjanjikan. Aptamer adalah oligonukleotida yang mampu mengenali dan berikatan spesifik dengan berbagai target seperti protein, ion, atau molekul kecil melalui struktur tiga dimensi uniknya, sehingga memiliki afinitas dan spesifisitas tinggi. Aptamer diperoleh melalui metode SELEX, yaitu proses seleksi berulang dari library nukleotida hingga tersisa kandidat dengan afinitas terbaik, yang kemudian diamplifikasi menggunakan PCR. Dibandingkan antibodi, aptamer berukuran lebih kecil, mudah dimodifikasi, lebih stabil, serta memiliki biaya produksi lebih rendah dengan reproduksibilitas tinggi karena tidak memerlukan sistem biologis. Dalam aplikasi biosensor, aptamer digunakan sebagai molekul pengenalan pada dua platform utama, yaitu optical-based biosensor (misalnya ELISA dan aptamer-AuNP yang menghasilkan perubahan kolorimetri, fluoresensi, atau kemiluminesensi) dan electrochemical biosensor (seperti DPV yang mendeteksi perubahan arus akibat interaksi aptamer-target). Metode ini menjadi penting dalam diagnosis leptospirosis karena mampu menyediakan deteksi yang cepat, sensitif, dan lebih terjangkau terhadap *Leptospira interrogans*. Selain itu, potensinya dalam aplikasi epidemiologis, seperti identifikasi sumber wabah serta peningkatan upaya pencegahan, diagnosis, dan terapi, terutama di daerah

dengan keterbatasan sumber daya menunjukkan peran pentingnya dalam mengatasi berbagai tantangan pada leptospirosis^[13].

Oleh karena itu, tinjauan ini membahas mengenai aptasensor dalam mendeteksi dini *Leptospira interrogans*, dengan menyoroti berbagai strategi desain, prinsip kerja, serta jenis-jenis aptasensor yang telah dikembangkan. Selain itu, tinjauan ini juga mengeksplorasi keunggulan aptasensor dibandingkan metode konvensional, khususnya dalam hal sensitivitas, spesifisitas, kecepatan, dan kemudahan yang merupakan parameter penting dalam pengembangan metode diagnostik.

2. METODE

Tinjauan literatur ini menggunakan pendekatan *narrative review* untuk mengeksplorasi kinerja dan potensi aptasensor dalam diagnostik biomolekuler yang presisi. Sumber data diperoleh melalui penelusuran pada beberapa database elektronik, yaitu PubMed, Scopus, Web of Science, NCKI dan Google Scholar. Strategi pencarian dilakukan dengan menggunakan kombinasi kata kunci seperti “aptamer”, “biosensor”, “leptospirosis”, serta “diagnostic” yang dikombinasikan menggunakan *Boolean operator* (AND, OR) untuk memperoleh *original research* yang relevan dan komprehensif sesuai dengan fokus kajian.

Rentang waktu publikasi yang ditinjau mencakup tahun November 2022 hingga April 2026, di mana seluruh artikel yang terjaring diunggah ke dalam aplikasi Rayyan® untuk memfasilitasi proses kurasi secara objektif. Tahapan seleksi dilakukan melalui penyaringan judul, abstrak, hingga evaluasi teks lengkap dengan menerapkan kriteria yang telah ditetapkan. Kriteria inklusi dalam tinjauan ini meliputi studi *original research* yang secara eksplisit melaporkan performa diagnostik dari biosensor berbasis aptamer (aptasensor) untuk deteksi bakteri *Leptospira*, menggunakan aptamer sebagai komponen utama dalam desain sistem deteksi, serta menyajikan parameter kinerja diagnostik yang terukur seperti sensitivitas, spesifisitas, dan *limit of detection* (LOD), disertai informasi mengenai jenis aptamer, target biomolekuler, dan metode deteksi yang digunakan. Studi yang memenuhi kriteria ini kemudian diekstraksi datanya dan dinilai kualitasnya secara kualitatif berdasarkan desain penelitian serta kelengkapan

pelaporan parameter diagnostik, untuk selanjutnya disintesis secara deskriptif dalam mengidentifikasi pola mekanisme pengenalan molekuler dan mengevaluasi potensi implementasi klinis aptasensor dalam deteksi dini infeksi *Leptospira*. Kriteria eksklusi mencakup studi yang tidak menggunakan aptamer sebagai elemen utama dalam sistem biosensor, tidak melaporkan parameter performa diagnostik secara kuantitatif (misalnya tanpa data sensitivitas, spesifisitas, atau LOD), berupa artikel *non-original research* seperti *review*, *editorial*, *komentar*, atau *conference abstract* tanpa data lengkap, serta publikasi yang tidak relevan secara langsung dengan deteksi *Leptospira* atau tidak menyediakan informasi metodologis yang memadai untuk dievaluasi.

3. HASIL

Dari total 30 studi yang diidentifikasi dalam penelusuran literatur, hanya 8 studi yang memenuhi kriteria inklusi dan selanjutnya dimasukkan ke dalam analisis (Tabel 1). Proses seleksi ini dilakukan berdasarkan kesesuaian dengan tujuan penelitian, desain studi, serta data yang dilaporkan, sehingga memastikan bahwa studi yang diinklusi memiliki kualitas dan relevansi yang memadai.

Berbagai penelitian menunjukkan akurasi diagnostik aptasensor dalam mendeteksi leptospirosis. Studi terhadap akurasi perangkat dimulai dengan mengevaluasi performa aptasensor-nanopartikel emas (AuNP) hasil pengembangan Vishwakarma *et al.* dimana menggunakan sampel air lingkungan (n=25) yang dikombinasikan dengan kultur bakteri untuk mengevaluasi kemampuan deteksi *Leptospira interrogans* yang merupakan jenis bakteri patogen secara langsung. Proses identifikasi dilakukan melalui pengenalan biomarker protein membran luar (LipL32, LipL21, LipL41, OMPL1, LigA, dan LigB) menggunakan aptamer hasil seleksi metode *systematic evolution of ligands by exponential enrichment* (SELEX) yang dikonjugasikan dengan AuNP. Mekanisme ini menghasilkan sinyal kolorimetri berbasis interaksi molekuler spesifik dengan capaian *limit of detection* (LOD) sebesar 57 CFU/mL, tingkat sensitivitas 56%, serta spesifisitas yang tinggi ($p = 0,0837$)^[13].

Metode lain juga telah dikembangkan oleh Yeoh *et al.* secara sistematis dengan target protein LipL32. Pada tahun 2022, Yeoh *et al.* menggunakan sampel protein rekombinan,

kultur bakteri (10^3 – 10^6 CFU/mL), serta serum 10% dengan intervensi SELEX yang dilanjutkan *truncation* dan validasi *enzyme-linked aptamer sorbent assay* (ELASA) pada beberapa platform (*direct*, *sandwich*, dan *dot blot*), menghasilkan LOD bertingkat hingga 10^4 CFU/mL dengan afinitas signifikan ($p < 0,05$)^[14]. Studi berikutnya oleh Yeoh *et al.* pada 2023 menggunakan sampel protein rekombinan yang diintervensi melalui *tripartite-hybrid* SELEX, dimana metode validasi ELASA berhasil mengidentifikasi aptamer LepRapt-11 dengan afinitas signifikan ($p < 0,05$)^[15]. Selanjutnya, studi ketiga oleh Yeoh *et al.* pada 2025 berfokus pada sampel kultur bakteri dalam matriks serum 1% dengan intervensi desain aptamer heterodimer (LepDapt-H1b), dimana metode *sandwich* ELASA dan *dot blot assay* memberikan peningkatan sensitivitas dengan LOD hingga 4 CFU/mL ($p < 0,05$)^[16]. Terakhir, Yeoh *et al.* pada 2025 mengambil sampel serum yang di-*spiking* *Leptospira interrogans* dengan intervensi *high-throughput* (HT) SELEX, dimana metode *sandwich* ELASA yang divalidasi terhadap *quantitative Polymerase Chain Reaction* (qPCR) menghasilkan LOD 55 CFU/mL, afinitas kuat ($K_d = 48$ – 64 nM), serta spesifisitas tanpa reaksi silang ($p < 0,05$ – $0,01$)^[17]. Lebih lanjut, pendekatan berbeda dalam menguji akurasi data ditunjukkan oleh Kositanont *et al.*, di mana pengujian dilakukan langsung pada sampel plasma manusia untuk menangkap dinamika diagnostik. Dengan mendeteksi protein EtfB melalui *electrochemical aptasensor* berbasis *differential pulse voltammetry* (DPV), studi ini mengevaluasi performa perangkat terhadap *gold standard* MAT dan qPCR. Berdasarkan analisis kurva *receiver operating characteristic* (ROC), sistem ini

menghasilkan LOD 20 nM dengan sensitivitas sempurna (100%) dan spesifisitas 80% dengan capaian *area under the curve* (AUC) sebesar 0,93 ($p < 0,001$)^[18]. Di sisi lain, Saranya *et al.* mengevaluasi akurasi perangkat menggunakan kombinasi kultur bakteri dan sampel air lingkungan ($n=20$) untuk mensimulasikan kondisi lapangan, sehingga hasil yang diperoleh tidak hanya merefleksikan kondisi ideal laboratorium. Dengan mengintegrasikan sistem aptazyme berbasis *single-walled carbon nanotubes* (SWCNT), sel utuh *Leptospira interrogans* dideteksi melalui perubahan warna ABTS secara kolorimetri, yang secara praktis memudahkan interpretasi hasil tanpa instrumen kompleks. Studi ini melaporkan LOD sebesar 119 CFU/mL, dengan sensitivitas mulai pada kisaran 10^2 CFU/mL dan spesifisitas mencapai 100% ($p < 0,05$) yang menunjukkan bahwa sistem mampu membedakan target secara selektif^[19].

Sebagai pendekatan komplementer, Almazar *et al.* menentukan akurasi data melalui kombinasi analisis *in silico* dan validasi eksperimental terhadap empat aptamer DNA kandidat (AP1, AP3, AP5, AP10) yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi berupa kemampuan berikatan dengan protein permukaan *Leptospira interrogans*, stabilitas struktur, serta potensi interaksi molekuler yang tinggi. Melalui pemodelan molekuler, *docking* (HDOCK), dan evaluasi interaksi (PLIP) yang kemudian divalidasi menggunakan metode *enzyme-linked aptamer assay* (ELAA), studi ini mengidentifikasi pola interaksi yang kuat antara aptamer dan antigen target. Hasil menunjukkan afinitas tertinggi pada AP5 dan AP1 dengan signifikansi statistik kuat ($p < 0,0001$), yang didukung oleh dominasi ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik^[20].

Tabel 1. Karakteristik dan Performa Diagnostik Aptasensor untuk Deteksi Dini *Leptospira*

Target Biomarker/Komponen	Platform Biosensor	Metode/Desain Utama	LOD	Sensitivitas	Spesifisitas	Referensi
Sel utuh <i>Leptospira interrogans</i> (LipL32, LipL21, LipL41, OmpL1, LigA, LigB)	<i>Aptamer-AuNP colorimetric biosensor</i>	SELEX untuk seleksi aptamer dan konjugasi AuNP untuk deteksi kolorimetri	57 CFU/mL	56% (14/25)	Spesifik	[13]

Protein LipL32	Aptasensor berbasis ELASA	Seleksi DNA aptamer dengan SELEX, validasi binding ELASA, optimasi kondisi, uji LOD	10^6 sel/mL (direct), 10^5 sel/mL (sandwich), 10^4 CFU/mL (dot blot)	Tidak tersedia	Spesifik	[14]
Protein LipL32	Aptasensor berbasis ELASA	Tripartite-hybrid SELEX, analisis data berbantuan Python, validasi ELASA	≤ 100 nM	Tidak tersedia	Spesifik	[15]
Protein LipL32	Aptasensor sandwich ELASA dan dot blot assay	Heterodimeric DNA aptamer (LepDapt-H1b) dengan sistem sandwich	4 CFU/mL (ELASA), 10 CFU/mL (dot blot)	Tidak tersedia	Spesifik	[16]
Protein LipL32	Aptasensor sandwich ELASA	Tripartite-hybrid SELEX dan integrasi ke sistem sandwich ELASA	55 CFU/mL ($\approx 5,5 \times 10^3$ CFU/mL serum asli)	Tidak tersedia	Spesifik	[17]
<i>Electron transfer flavoprotein subunit beta (EtfB) Leptospira interrogans</i>	Electrochemical aptasensor berbasis DPV	Evaluasi diagnostik dibandingkan MAT dan qPCR menggunakan analisis ROC	20 nM ($0,6$ μ g/mL)	100%	80%	[18]
Sel utuh <i>Leptospira interrogans</i>	Aptamer-DNAzyme (aptazyme) colorimetric biosensor dengan SWCNT	Desain aptazyme (DNAzyme G-quadruplex) pada SWCNT, deteksi warna ABTS (A420)	119 CFU/mL	$\sim 10^2$ CFU/mL	100%	[19]
Protein permukaan (LipL32, LipL41, LipL71, OmpL1, Loa22)	Validasi dengan ELAA	Molecular docking (HDOCK), analisis interaksi (PLIP), validasi ELAA dan ANOVA	Tidak tersedia	Tidak tersedia	Tidak tersedia	[20]

*LOD: *Limit of Detection*; SELEX: *systematic evolution of ligands by exponential enrichment*; ELASA: *enzyme-linked aptamer sorbent assay*; ELAA: *enzyme-linked aptamer assay*; DPV: *differential pulse voltammetry*; SWCNT: *single-walled carbon nanotubes*.

4. PEMBAHASAN

4.1 Mekanisme Kerja

Aptamer mampu mengenali dan berikatan secara spesifik dengan molekul target tertentu, seperti protein, ion, atau molekul kecil. Kemampuan ini diperoleh melalui pembentukan struktur tiga dimensi terlipat (*tertiary structure*) yang unik, sehingga memungkinkan aptamer memiliki afinitas dan spesifisitas yang tinggi terhadap targetnya^[21].

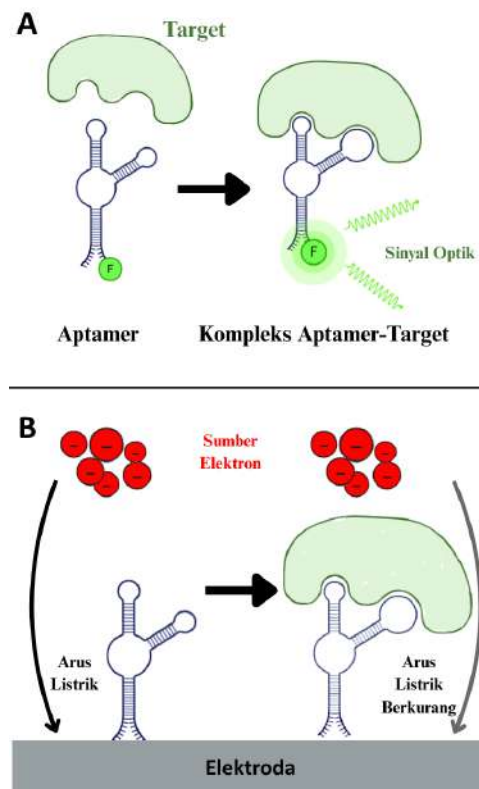
Aptamer diproduksi dan diseleksi berdasarkan afinitas dan spesifisitas menggunakan metode SELEX. Metode ini diawali dengan *library* nukleotida yang beragam, yang diinkubasi dengan molekul target hingga membentuk kompleks aptamer-target. Aptamer yang memiliki afinitas rendah terhadap molekul target akan dieliminasi melalui berbagai teknik pemisahan, seperti *capillary electrophoresis*, *magnetic bead separation*, atau *flow cell*. Aptamer yang tersisa kemudian akan diamplifikasi menggunakan PCR untuk membentuk *library* nukleotida baru. Proses ini kemudian akan dilakukan dalam beberapa siklus hingga hanya aptamer dengan afinitas dan spesifitas tertinggi tersisa^[22].

Aptamer yang telah diseleksi dapat dimanfaatkan sebagai molekul pengenalan pada sistem biosensor. Jika dibandingkan dengan molekul pengenalan konvensional seperti antibodi, aptamer memiliki ukuran yang lebih kecil, mudah dimodifikasi secara kimia, serta memiliki biaya produksi yang relatif lebih rendah. Selain itu proses sintesis aptamer yang tidak membutuhkan sistem biologis dapat menghasilkan molekul dengan reproduktibilitas dan kualitas yang konsisten^[21].

Terdapat dua metode utama penggunaan aptamer sebagai biosensor, yaitu *optical-based biosensor* dan *electrochemical biosensor*. *Optical biosensor*, atau biosensor optik menggunakan prinsip deteksi perubahan sinyal optik akibat interaksi antara aptamer dan molekul target. Perubahan sinyal optik ini dapat berupa perubahan kolorimetri, fluoresensi ataupun kemiluminesensi^[23]. Salah satu contoh dari metode ini adalah ELASA yang merupakan modifikasi dari metode identifikasi molekul antibodi konvensional^[16]. Aptamer pada

ELASA menggantikan antibodi sebagai molekul pengenalan. Selain ELASA, konjugasi antara aptamer dan nanopartikel emas (Aptamer-AuNP) dapat menghasilkan perubahan kolorimetrik ketika berinteraksi dengan molekul target (Gambar 1).

Selain biosensor optik, aptamer juga dapat digunakan dengan metode *electrochemical biosensor*. Metode ini menggunakan deteksi perubahan sinyal listrik, seperti arus, tegangan atau hambatan akibat interaksi antara aptamer dan molekul target^[23]. Salah satu contoh dari metode ini adalah DPV yang mendeteksi perubahan arus akibat pemberian potensial dalam bentuk pulsa kecil. Interaksi antara aptamer dan molekul target pada metode ini akan menyebabkan perubahan transfer elektron yang akan bermanifestasi sebagai perubahan arus oleh DPV (Gambar 1).



Gambar 1. Mekanisme Kerja Aptamer Biosensor. (A) *Optical-based Aptamer Biosensor*, (B) *Electrochemical-based Aptamer Biosensor*^[22,23].
(Didesain menggunakan biorender.com)

4.2 Aptamer Dalam Diagnosis Leptospirosis

Berbagai pendekatan berbasis aptamer telah dikembangkan sebagai strategi untuk mengembangkan metode diagnostik khususnya dalam mengatasi penyakit infeksi seperti leptospirosis. Sebagian besar penelitian berfokus pada protein LipL32, yaitu protein membran luar spesifik pada *Leptospira interrogans*^[24]. Hal ini meningkatkan spesifisitas diagnostik karena protein tersebut hanya ditemukan pada strain patogen^[25]. Pendekatan berbasis *whole-cell* juga diterapkan sehingga pengenalan terhadap bakteri dapat dilakukan tanpa perlu isolasi target spesifik^[13,19].

Pemilihan jenis target dalam sistem berbasis aptamer juga tidak hanya berkaitan dengan spesifisitas aspek, tetapi mencerminkan adanya *trade-off* antara tingkat akurasi molekuler dan kemudahan penggunaan metode diagnostik^[26]. Target berbasis biomarker spesifik seperti LipL32 memberikan tingkat selektivitas yang tinggi terhadap patogen *Leptospira* karena merupakan protein membran luar yang dominan dan berperan dalam patogenesis^[27]. Namun efektivitasnya bergantung pada tingkat ekspresi protein yang dapat bervariasi selama proses infeksi dan interaksi dengan *host*^[28]. Sebaliknya, pendekatan *whole-cell* menawarkan keunggulan dalam efisiensi serta memungkinkan deteksi langsung tanpa isolasi biomarker dengan melibatkan berbagai protein membran secara bersamaan^[29]. Meskipun demikian, metode pada pendekatan ini dapat meningkatkan risiko interaksi non-spesifik sehingga menurunkan spesifisitas dalam mendeteksi *Leptospira*^[30]. Oleh karena itu, tidak ada satu jenis biomarker target yang sepenuhnya lebih baik, melainkan diperlukan prosedur yang mengintegrasikan dan mengombinasikan keunggulan masing-masing. Integrasi antara biomarker spesifik dengan pendekatan *whole-cell*, atau bahkan penggunaan *multi-target detection*, berpotensi menjadi arah pengembangan yang lebih optimal dalam meningkatkan akurasi sekaligus mempertahankan keunggulannya sebagai sistem diagnostik berbasis aptamer^[26].

Variasi teknik seleksi aptamer menunjukkan perkembangan yang signifikan melalui modifikasi metode SELEX konvensional menjadi *Tripartite-hybrid* SELEX dan *high-throughput* SELEX (HT-SELEX)^[15,17].

Pendekatan ini meningkatkan efisiensi dan kualitas seleksi karena mampu mengevaluasi sejumlah besar sekuens secara paralel, sehingga memperbesar peluang memperoleh aptamer dengan afinitas dan spesifisitas yang tinggi^[31]. Selain itu, integrasi teknologi komputasi, seperti algoritma berbasis Python untuk penyortiran data secara tidak bias serta pendekatan *in silico* dalam memprediksi interaksi aptamer-target, turut mempercepat proses seleksi dan mengarahkan desain aptamer menjadi lebih rasional dan berbasis data^[32].

Namun demikian, pendekatan ini juga memiliki keterbatasan. Ketergantungan pada analisis komputasi berpotensi menghasilkan bias prediktif apabila model atau parameter yang digunakan tidak merepresentasikan kondisi biologis secara akurat^[33]. Selain itu, hasil seleksi berbasis HT-SELEX yang sangat besar memerlukan validasi eksperimental lanjutan, yang dapat meningkatkan kompleksitas dan biaya penelitian^[34]. Di sisi lain, meskipun *Tripartite-hybrid* SELEX meningkatkan spesifisitas melalui desain seleksi yang lebih terarah, metode ini cenderung lebih kompleks secara teknis dibandingkan SELEX konvensional^[35]. Oleh karena itu, meskipun perkembangan metode seleksi dan integrasi komputasi memberikan kontribusi besar dalam meningkatkan efisiensi dan performa aptamer, optimalisasi tetap diperlukan melalui kombinasi antara pendekatan *in silico* dan validasi eksperimental untuk memastikan keandalan hasil dalam aplikasi diagnostik.

Secara keseluruhan, berbagai studi tersebut secara konsisten menunjukkan bahwa pengembangan aptamer dan aptasensor untuk deteksi *Leptospira* mengalami peningkatan performa seiring bertambahnya kompleksitas pendekatan, mulai dari seleksi *in silico*, validasi protein rekombinan, hingga pengujian pada sampel biologis dan lingkungan nyata. Integrasi berbagai strategi SELEX konvensional maupun *high-throughput*, modifikasi struktur aptamer, serta kombinasi dengan platform deteksi seperti AuNP, SWCNT, dan *electrochemical/opticdetection* system terbukti mampu meningkatkan sensitivitas, spesifisitas, dan relevansi klinis secara bertahap. Namun, di sisi lain, seluruh studi juga memperlihatkan pola *trade-off* yang konsisten antara akurasi analitik (LOD dan afinitas) dengan kompleksitas sistem, stabilitas performa pada kondisi biologis

nyata, serta potensi *false positive* pada aplikasi klinis. Dengan demikian, inti argumentatif dari keseluruhan penelitian ini adalah bahwa kemajuan diagnostik berbasis aptamer tidak hanya ditentukan oleh peningkatan kemampuan deteksi molekuler semata, tetapi oleh keseimbangan optimal antara desain molekuler, validasi pada kondisi biologis kompleks, dan kesiapan translasi menuju aplikasi *point-of-care* yang praktis dan dapat diandalkan.

4.3 Limitasi

Aptamer bekerja melalui molekul pengenalan berbasis asam nukleat yang memiliki potensi tinggi dalam bidang diagnostik dan terapeutik, namun pengembangannya masih menghadapi berbagai keterbatasan signifikan. Salah satu hambatan utama terletak pada proses seleksi aptamer melalui metode SELEX, yang dilaporkan bersifat *time-consuming* dan *labor-intensive*, serta memerlukan banyak siklus iterasi untuk memperoleh kandidat dengan afinitas tinggi^[35]. Selain itu, efisiensi seleksi yang rendah dan *success rate* yang terbatas juga menjadi kendala dalam menghasilkan aptamer berkualitas secara cepat dan konsisten^[36].

Dari aspek struktural, aptamer memiliki keterbatasan karena hanya tersusun dari empat jenis nukleotida, sehingga keragaman kimianya lebih rendah dibandingkan antibodi protein. Hal ini menyebabkan kurangnya gugus fungsional kompleks yang berperan dalam interaksi molekuler, seperti yang ditemukan pada residu asam amino protein, sehingga dalam beberapa kasus kemampuan pengikatan aptamer terhadap target menjadi lebih lemah^[36]. Selain itu, struktur aptamer sangat bergantung pada lipatan sekunder dan tersiernya, yang bersifat dinamis dan mudah dipengaruhi oleh kondisi lingkungan, sehingga perubahan kecil dapat berdampak signifikan terhadap afinitas dan spesifisitas pengikatan^[37].

Keterbatasan lainnya terlihat pada aspek biologis, khususnya dalam aplikasi *in vivo*. Aptamer diketahui memiliki stabilitas yang rendah dalam serum akibat degradasi oleh enzim nuklease, sehingga memerlukan modifikasi kimia tambahan untuk meningkatkan ketahanan dan memperpanjang waktu paruhnya dalam sirkulasi^[38]. Selain itu, masalah farmakokinetik seperti distribusi yang tidak optimal juga menjadi tantangan dalam translasi klinis^[36].

Dalam tahap pengembangan, aptamer juga memerlukan proses optimasi yang kompleks baik sebelum maupun setelah seleksi (*pre-SELEX* dan *post-SELEX*), yang bertujuan untuk meningkatkan afinitas, spesifisitas, serta stabilitasnya^[38]. Proses ini sering kali membutuhkan pendekatan tambahan dan modifikasi lanjutan, sehingga meningkatkan kompleksitas pengembangan secara keseluruhan.

Lebih lanjut, dalam aplikasinya sebagai biosensor atau alat diagnostik, aptamer masih menghadapi tantangan teknis terkait metode screening dan strategi seleksi yang beragam, yang belum sepenuhnya terstandarisasi^[39]. Oleh karena itu, pengembangan teknologi baru masih diperlukan untuk meningkatkan efisiensi seleksi dan performa aptamer dalam aplikasi nyata^[40].

4. KESIMPULAN

Metode diagnostik berbasis aptamer sebagai molekul pengenalan menunjukkan potensi besar dalam pengembangan sistem diagnostik modern. Kemampuannya untuk dimodifikasi secara kimia memungkinkan integrasi dengan berbagai platform deteksi, sehingga mendukung pengembangan metode yang inovatif, sensitif, dan efisien. Selain itu, biaya produksi yang relatif lebih rendah dibandingkan metode konvensional menjadikan aptamer sebagai alternatif yang menjanjikan untuk aplikasi diagnostik secara luas.

Salah satu implementasi pentingnya adalah *aptamer-based biosensor* (aptasensor), yang berkembang sebagai strategi deteksi dini *Leptospira interrogans*. Berbagai studi menunjukkan bahwa aptasensor memiliki performa diagnostik yang baik dengan *limit of detection* (LOD) rendah serta sensitivitas dan spesifisitas yang kompetitif. Keunggulan ini, bersama dengan kemudahan integrasi ke dalam sistem *point-of-care testing* (POCT), menjadikan aptasensor berpotensi besar untuk diterapkan terutama di daerah dengan keterbatasan sumber daya.

5. SARAN

Pengembangan aptamer sebagai alat diagnostik memerlukan pendekatan yang lebih terstruktur untuk meningkatkan efektivitas dan penerapannya di masa mendatang. Peningkatan efisiensi proses seleksi, untuk mempermudah produksi dan aplikasi teknologi ini secara massal. Selain itu, kemudahan dalam modifikasi kimia aptamer membuka potensi yang lebih besar dalam pengembangan metode metode yang

baru. Upaya standarisasi pada protokol seleksi, validasi, dan pengembangan platform deteksi juga diperlukan guna memastikan konsistensi dan reproduksibilitas hasil. Lebih lanjut, penelitian lanjutan disarankan untuk memperluas penggunaan sampel klinis nyata agar performa diagnostik dapat dievaluasi secara lebih komprehensif. Pendekatan integratif, seperti pengembangan sistem multi-target, juga berpotensi meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas dalam aplikasi diagnostik berbasis aptamer untuk mendukung konsep *point-of-care testing*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rajapakse S, Fernando N, Dreyfus A, Smith C, Rodrigo C. Leptospirosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2025;11(1).
2. Khairina. Kasus leptospirosis tertinggi di Indonesia, Jawa Tengah catat 859 suspek [Internet]. *Kompas.com*. 2025 [cited 2025 Jul 17]. Available from: <https://www.kompas.com/jawa-tengah/read/2025/07/11/183000488/kasus-leptospirosis-tertinggi-di-indonesia-jawa-tengah-catat-859>
3. Wang S, Dunn N. Leptospirosis [Internet]. *StatPearls*. 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441858/>
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Waspada! musim hujan dan banjir: leptospirosis diam-diam mematikan [Internet]. 2024. Available from: <https://ayosehat.kemkes.go.id/waspada!-musim-hujan-dan-banjir-leptospirosis-diam-diam-mematikan>
5. Centers for Disease Control and Prevention. About leptospirosis [Internet]. 2024. Available from: <https://www.cdc.gov/leptospirosis/about/index.html>
6. Valente M, Bramugy J, Keddie SH, Hopkins H, Bassat Q, Baerenbold O, et al. Diagnosis of human leptospirosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2024;24(1).
7. Chacko CS, Lakshmi SS, Jayakumar A, Binu SL, Pant RD, Giri A, et al. A short review on leptospirosis: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2021;11:100741.
8. Kakita T, Okano S, Kyan H, Miyahira M, Taira K, Kitashoji E, et al. Laboratory diagnostic and clinical characteristics of leptospirosis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2021;15(12):e0009993.
9. Sreevalsan T, Chandra R. Relevance of polymerase chain reaction in early diagnosis of leptospirosis. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2024;28(3):290–293.
10. Kusumawardani DI, Jufan AY. Predictors of severity and management of severe leptospirosis patients in ICU. *Jurnal Anestesiologi Indonesia*. 2024;17(1):43–61.
11. Aslan Y, Atabay M, Chowdhury HK, Göktürk İ, Saylan Y, İnci F. Aptamer-based point-of-care devices. *Biosensors*. 2023;13(5):569.
12. Futane A, Narayanamurthy V, Jadhav P, Srinivasan A. Aptamer-based rapid diagnosis for point-of-care application. *Microfluidics and Nanofluidics*. 2023;27(2).
13. Vishwakarma A, Meganathan Y, Ramya M. Aptamer-based assay for detection of pathogenic *Leptospira*. *Scientific Reports*. 2023;13(1):13379.
14. Yeoh TS, Tang TH, Citartan M. Isolation of DNA aptamer against LipL32. *Biotechnology Journal*. 2022;18(3).
15. Yeoh TS, Yusof H, Bukari BA, Tang TH, Citartan M. RNA aptamer against LipL32. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2023;81:117186.
16. Yeoh TS, Citartan M. Heterodimeric aptamer improves detection limit. *Analytical Biochemistry*. 2025;708:115984.
17. Yeoh TS, Cheah HL, Yoke LF, Ayub Q, Citartan M. Isolation of DNA aptamers using HT-SELEX. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2025;41(11).
18. Kositanont U, Lertanantawong B, Patarakul K, Sripinitchai S, Thawornkuno C, Chaibun T, et al. Electrochemical aptasensor for leptospirosis diagnosis. *Scientific Reports*. 2025;15(1).
19. Saranya E, Vishwakarma A, Mandrekar KK, Leela KV, Ramya M. DNAzyme-based colorimetric sensor for *Leptospira*. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2024;40(12).

20. Almazar CA, Mendoza MV, Rivera WL. In silico aptamer binding interactions to *Leptospira*. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2023;8(2):125.
21. Yang L, Ling M, Kacherovsky N, Pun SH. Aptamers 101: discovery and applications. *Chemical Science*. 2023;14(19):4961–4978.
22. Sujith S, Naresh R, Srivisanth BU, Sajeevan A, Rajaramon S, David H, et al. Aptamers for diagnosing infectious diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2024;14.
23. Farid S, Ghosh S, Dutta M, Strosio MA. Aptamer-based sensors: a review. *Chemosensors*. 2023;11(12):569.
24. Gorman M, Fayne B, Rajeev S. Diagnosis of leptospirosis in animals. *Journal of Clinical Microbiology*. 2025;25(1).
25. Hsu SH, Yang CW. Structure and function of *Leptospira* outer membrane proteins. *Membranes*. 2022;12(3):300.
26. L  guillier V, Heddi B, Vidic J. Advances in aptamer-based biosensors. *Biosensors*. 2024;14(5):210.
27. Hsu SH, Yang HY, Chang CC, Tsai SK, Li C, Chang MY, et al. Blocking *Leptospira* invasion using aptamers. *Microbes and Infection*. 2024;26(4):105299.
28. Witchell TD, Eshghi A, Nally JE, Hof R, Boulanger MJ, Wunder EA, et al. Post-translational modification of LipL32. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2014;8(10):e3280.
29. Ahmed A, Rushworth JV, Hirst NA, Millner PA. Biosensors for bacterial detection. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014;27(3):631–646.
30. Goumas G, Vlachothanasi EN, Fradelos EC, Mouliou DS. AI biosensors and future perspectives. *Diagnostics*. 2025;15(8):1037.
31. Didarian R, Ozbek HK, Ozalp VC, Erel O, Yildirim-Tirgil N. Enhanced SELEX platforms. *Molecular Biotechnology*. 2024;32(1).
32. Lee SJ, Cho J, Lee BH, Hwang D, Park JW. Design and prediction of aptamers. *Biomedicine*. 2023;11(2):356.
33. Jesky RG, Louisa, Ryan, Tanner JA. Advances in aptamer biosensing. *Biosensors*. 2025;15(10):637.
34. Hoinka J, Przytycka TM. Bioinformatics of aptamers. *Methods in Molecular Biology*. 2023;2570:73–83.
35. Chinchilla-Cárdenas DJ, Cruz-Méndez JS, Petano-Duque JM, García RO, Castro LR, Lobo-Casta  n MJ, et al. SELEX technologies review. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*. 2024;22(3):100400.
36. Liu X, Hu J, Ning Y, Xu H, Cai H, Yang A, et al. Aptamer technology in bone diseases. *Cell Transplantation*. 2023;32.
37. Tan Y, Ma L, Yang X, Cheng QN, Wu JF. Challenges of aptamer screening. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. 2023;26(6):1067–1082.
38. Fallah A, Imani A, Havaei SA, Mahboobi M, Sedighian H. Advances in aptamer discovery. *Biochemistry and Biophysics Reports*. 2024;40:101852.
39. Tian R, Sun J, Ye Y, Lu X, Sun X. Aptamer screening strategies. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2024;175:117710.
40. Chen Z, Yang Y, Cui X, Chai L, Liu H, Pan Y, et al. Graphene oxide-SELEX review. *Analytica Chimica Acta*. 2024;1320:343004.

LAMPIRAN

APPENDIX

MAJESTYNAS 2026

**Muhammadiyah Jakarta
Scientific Competition
Nasional**

Scientific Essay

**Salivary Multi-Biomarker
Revolution-Skrining Non-
Invasif Komprehensif
Sindrom Geriatri untuk
Optimalisasi Posyandu
Lansia Indonesia**

Nur Amanah Putri



SALIVARY MULTI-BIOMARKER REVOLUTION: SKRINING NON- INVASIF KOMPREHENSIF SINDROM GERIATRI UNTUK OPTIMALISASI POSYANDU LANJUT USIA INDONESIA

Nur Amanah Putri

1. PENDAHULUAN

Indonesia secara resmi telah menghadapi fenomena *aging population* sejak tahun 2021 yang ditandai dengan peningkatan proporsi penduduk lanjut usia secara konsisten. Pada tahun 2024, proporsi tersebut mencapai 12% dari total populasi dengan angka ketergantungan lansia yang meningkat menjadi 17,08 berdasarkan data Badan Pusat Statistik (BPS). Fenomena demografi tersebut berimplikasi besar terhadap sistem kesehatan nasional melalui peningkatan prevalensi penyakit kronis dan sindrom geriatri. Permasalahan utama dalam penanganan sindrom geriatri adalah keterlambatan deteksi dini (Fowler dkk., 2025). Sebagian besar kasus baru teridentifikasi ketika kondisi lansia telah menjadi lebih kompleks, sehingga penatalaksanaan medis menjadi kurang optimal (Avelino-Silva dkk., 2026).

Kondisi tersebut diperparah oleh adanya keterbatasan akses di tingkat pelayanan primer berbasis masyarakat seperti Posyandu Lansia. Posyandu Lansia memiliki peran promotif dan preventif dalam bentuk deteksi dini masalah kesehatan, peningkatan pengetahuan, serta peningkatan kondisi lansia, baik pada fungsi fisik, psikologis, maupun sosial (Kemenkes, 2021). Namun, implementasi skrining di Posyandu saat ini masih didominasi oleh metode konvensional yang bersifat subjektif, seperti wawancara dan observasi sederhana. Konsekuensi logis dari fenomena ini adalah banyaknya sindrom geriatri yang luput dari deteksi hingga mencapai fase morbiditas berat (Avelino-Silva dkk., 2026). Di sisi lain, adopsi teknologi digital di daerah terpencil seringkali terkendala oleh rendahnya literasi digital dan keterbatasan perangkat elektronik. Oleh karena itu, dibutuhkan alat diagnostik yang objektif, cepat, dan terintegrasi dengan platform yang sudah akrab digunakan oleh masyarakat luas tanpa memerlukan aplikasi baru yang memberatkan.

Esai ini mengajukan gagasan '*Salivary Multi-Biomarker Revolution*', sebuah platform skrining komprehensif berbasis panel biomarker saliva

menggunakan teknologi *Multiplex Lateral Flow Immunoassay* (LFIA) yang terintegrasi dengan sistem *Tele-Medical Gateway*. Selain menawarkan metode pengambilan sampel yang aman dan mudah bagi lansia, inovasi ini juga memanfaatkan platform komunikasi paling populer di Indonesia, yakni WhatsApp sebagai jembatan analisis kecerdasan buatan yang berguna untuk membantu pengambilan keputusan klinis secara objektif. Melalui optimalisasi peran Posyandu Lansia sebagai simpul deteksi dini yang terkoneksi secara digital dengan sistem rujukan puskesmas, inovasi ini diproyeksikan mampu mentransformasi standar pelayanan geriatri hingga ke wilayah terpencil menjadi lebih presisi, inklusif, dan berkelanjutan.

2. ISI

2.1. EVALUASI PENDEKATAN SKRINING GERIATRI KONVENSIONAL

Saat ini, skrining sindrom geriatri umumnya dilakukan melalui pendekatan *Comprehensive Geriatric Assessment* (CGA) dan *Fried frailty phenotype* (Fried) (Kim dkk., 2024). CGA merupakan penilaian multidimensional dan interdisipliner yang mencakup aspek medis, fungsional, psikologis, serta sosial pada lansia (Dimitriadou dkk., 2025). Pendekatan ini mencakup evaluasi penyakit kronis, status kognitif, kondisi emosional, kemampuan aktivitas sehari-hari, status nutrisi, dan dukungan sosial (Fulceri dkk., 2026). Di sisi lain, pendekatan Fried menggunakan lima parameter fisik, yaitu penurunan berat badan, kelelahan berdasarkan laporan subjektif, aktivitas fisik rendah, kelambatan kecepatan berjalan, serta kelemahan kekuatan genggam (Le Pogam dkk., 2022).

Meskipun CGA dan Fried telah digunakan secara luas, kedua metode ini memiliki sejumlah batasan dalam implementasi lapangan. Pendekatan Fried memandang bahwa kerapuhan merupakan sindrom biologis akibat cadangan fisiologis yang berkurang sehingga menyebabkan berkurangnya kapasitas adaptif terhadap *stressor* (Lee, 2024). Namun, parameter yang digunakan dalam metode tersebut masih bersifat terbatas dan memerlukan evaluasi tubuh yang lebih komprehensif untuk meningkatkan akurasi serta meminimalkan potensi bias penilaian (Aucoin dkk., 2020). Ketergantungan pada laporan subjektif pasien dan

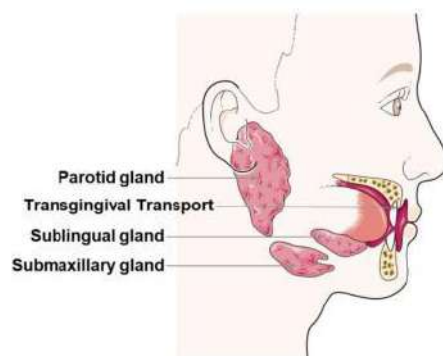
ketersediaan tenaga medis ahli untuk melakukan CGA membuat metode konvensional sulit diterapkan secara masif di seluruh Indonesia, terutama daerah tertinggal, terdepan dan terluar (3T).

2.2. DINAMIKA MOLEKULER SALIVA: PARADIGMA BARU MATRIKS DIAGNOSTIK SISTEMIK

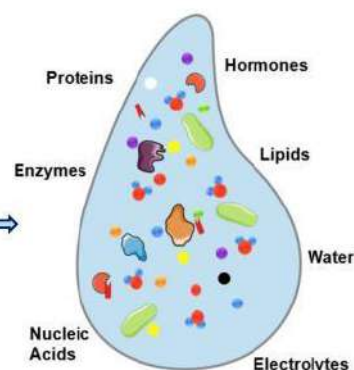
Perkembangan ilmu biomolekuler saat ini menciptakan peluang besar dalam deteksi dini melalui pendekatan berbasis biomarker (Salvioli dkk., 2025). Salah satu inovasi yang berkembang ialah pemanfaatan saliva sebagai media diagnostik non-invasif (Kumari dkk., 2023). Hal tersebut didasari oleh fakta bahwa saliva mengandung berbagai komponen biologis penting, seperti protein, enzim, hormon, antibodi, dan sitokin inflamasi yang merefleksikan kondisi fisiologis serta patologi yang terjadi dalam tubuh (Dongiovanni dkk., 2023). Sebagai ultrafiltrat plasma, saliva mampu membawa jejak biologis dari berbagai sistem organ, termasuk sistem saraf pusat melalui sekresi vesikel ekstraseluler atau eksosom (Pittman dkk., 2023).

1. Sites of Entry of Biomolecules into Saliva and Saliva Composition

A.

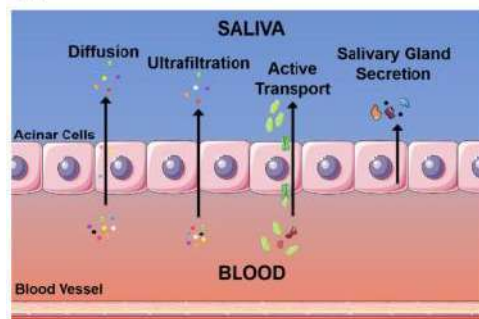


B.

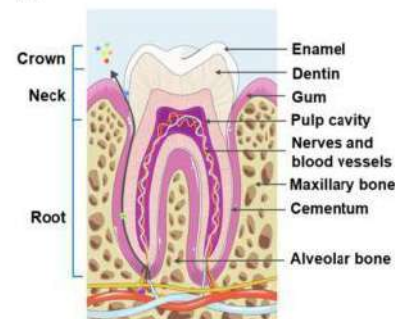


2. Molecular Pathways of Entry to Saliva

A.



B.



Gambar 1. Mekanisme Transportasi Biomolekul antara kelenjar saliva dan sel endotel darah (Pittman dkk., 2023).

Melihat karakteristik tersebut, saliva menjadi alternatif menarik dalam pemeriksaan klinis, terutama bagi kelompok lansia. Lansia sering kali memiliki keterbatasan pada parameter fisik sederhana dan menghadapi resistensi terhadap prosedur invasif seperti pengambilan darah (Kim dkk., 2024). Dibandingkan dengan sampel darah, saliva memiliki sejumlah keunggulan nyata, yaitu tidak menimbulkan rasa nyeri, mudah dilakukan, tidak memerlukan tenaga medis yang terlatih secara khusus, dan lebih nyaman bagi lansia (Song dkk., 2023). Meskipun demikian, pemanfaatan saliva sebagai alat skrining di Indonesia masih sangat terbatas dan belum terintegrasi dalam sistem pelayanan kesehatan primer. Padahal, integrasi biomarker saliva ke dalam protokol skrining nasional dapat memberikan data yang jauh lebih objektif dibandingkan hanya mengandalkan observasi fisik semata.

Oleh karena itu, diperlukan inovasi yang mampu menggabungkan berbagai indikator kesehatan lansia ke dalam satu sistem pemeriksaan yang efisien. Inovasi ini mengintegrasikan pilar deteksi sindrom geriatri utama melalui identifikasi biomarker spesifik dalam satu panel pengujian:

Biomarker	Jenis	Makna Biologis	Sumber
Saliva	Penyakit/Kondisi		
Kortisol	Stres, depresi, <i>anxiety disorder</i> , dan gangguan kognitif	Mencerminkan aktivasi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA axis), di mana stres memicu pelepasan kortisol	(Knezevic dkk., 2023; Dziurkowska dan Wesolowski, 2021; Kageyama dkk., 2021)
<i>C-Reactive Protein</i> (CRP)	Oral <i>frailty</i> , inflamasi akut, dan <i>handgrip weakness</i>	Protein fase akut yang diproduksi hati akibat stimulasi sitokin	(Kim dkk., 2025; Niebla-Cárdenas dkk., 2022; Kang dkk., 2021; Pope

		proinflamasi (terutama IL-6)	dan Choy, 2021)
Glukosa	Diabetes mellitus	Molekul gula yang menjadi indikator keseimbangan metabolisme gula dalam tubuh	(Pérez-Ros dkk., 2021; Ko dan Liao, 2023;
<i>Brain Derived-Neurotrophic Factor (BDNF)</i>	Nyeri, stress, depresi, alzheimer, dan parkinson	Faktor neurotropik yang berperan dalam neuroplastisitas, survival neuron, dan fungsi sinaps	(Bhat dkk., 2023; Ikenouchi dkk., 2023; Ballestar-Tarín dkk., 2024; Pistritto dkk., 2025; Gao dkk., 2022; Palasz dkk., 2020))
MicroRNA (miRNA)	<i>Oral squamous cell carcinoma, head and neck squamous cell carcinoma,</i> agresivitas tumor, dan resistensi kemoterapi	Molekul RNA kecil yang mengatur ekspresi gen dengan menekan mRNA target	(Okuyama dan Yanamoto, 2024; Patel dkk., 2022; Huang dkk., 2024; Scholtz dkk., 2022)
Alpha-amylase	Stres oksidatif, <i>chronic heart failure,</i> diabetes	Enzim yang diproduksi oleh kelenjar submandibula	Klimiuk dkk., 2020; Akl dkk., 2024; Shah dkk., 2021)

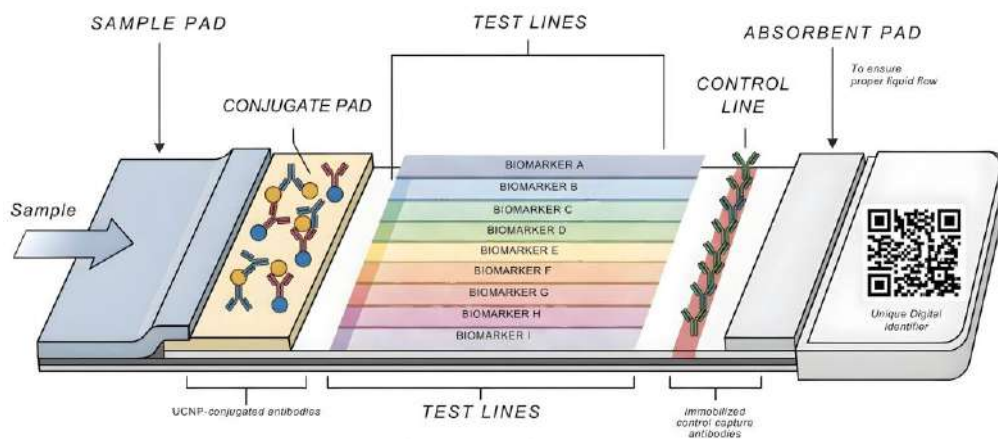
(*non-stimulated saliva*) dan kelenjar parotis (*stimulated saliva*) untuk memecah karbohidrat kompleks menjadi gula sederhana

Galectin-3	<i>Heart failure</i>	Menandakan (Zhang dkk., proses remodeling 2020; Bhat dkk., jantung yang aktif 2025) pada fase fibrosis dan inflamasi jantung
------------	----------------------	--

2.3. REKAYASA FOTONIK MULTIPLEX-LFIA DAN INTEGRASI TELE-DIAGNOSTIK OTOMATIS

Implementasi praktis dari platform ini mengandalkan sinergi antara rekayasa fotonik pada tingkat molekuler dan arsitektur transmisi data berbasis *cloud*. Tantangan analitik utama pada penggunaan matriks saliva adalah rendahnya konsentrasi biomarker target yang berada pada skala pikogram per mililiter (pg/ml), yang merupakan sekitar tiga orde besaran di bawah konsentrasi darah (Pittman dkk., 2023). Untuk mengatasi batasan limit deteksi tersebut, inovasi ini mengintegrasikan *Upconversion Nanoparticles* (UCNPs) sebagai pelabel antibodi deteksi. Berbeda dengan pelabel emas koloid konvensional, UCNPs beroperasi melalui mekanisme Anti-Stokes shift (Zhou dkk., 2026). Partikel tersebut mengabsorpsi foton berenergi rendah pada spektrum Near-Infrared (NIR), biasanya pada panjang gelombang 980 nm, untuk kemudian mengemisikan foton berenergi tinggi pada spektrum cahaya tampak (Makhneva dkk., 2025). Karakteristik fisik ini secara efektif mengeliminasi sinyal latar belakang berupa autofluoresensi dari matriks biologis saliva sehingga menghasilkan rasio sinyal terhadap derau yang sangat tinggi (Zhou dkk., 2026).

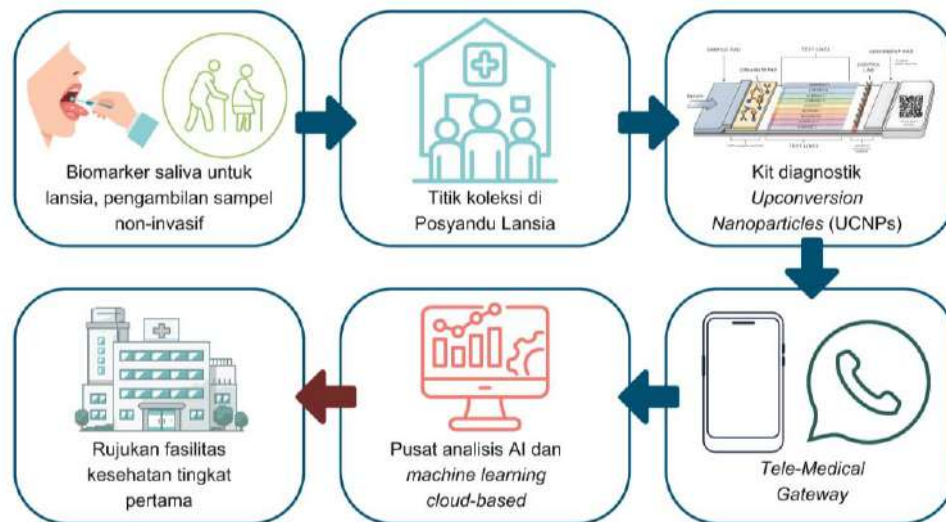
Efisiensi diagnostik dapat ditingkatkan melalui mekanisme *geometrical multiplexing* pada satu kaset pemeriksaan tunggal yang memanfaatkan prinsip mikrofluidik berbasis kertas (Wang dkk., 2026). Aliran saliva pada membran nitroselulosa dikendalikan oleh gaya kapiler yang mengikuti persamaan Lucas-Washburn (Steinik dkk., 2024). Desain saluran mikrofluidik bercabang memastikan bahwa satu tetes sampel saliva terdistribusi secara merata menuju delapan zona tangkap (*test lines*) yang berbeda secara simultan tanpa terjadi reaksi silang antar antibodi. Setiap zona tangkap telah difungsionalisasi dengan antibodi monoklonal spesifik. Sistem ini juga menyertakan zona normalisasi protein total internal untuk mengoreksi variabilitas volume sampel akibat perbedaan viskositas saliva antar individu (Torné-Morató dkk., 2025).



Gambar 2. Arsitektur Multiplex-LFIA dengan Mekanisme UCNPs.

Untuk memastikan aksesibilitas di wilayah terpencil, platform ini menggunakan sistem komunikasi *Tele-Medical Gateway* sehingga kader posyandu dapat memanfaatkan platform WhatsApp sebagai media transmisi data hasil uji secara instan. Setelah proses akuisisi citra digital kaset LFIA dilakukan melalui kamera ponsel, data tersebut dikirimkan dengan WhatsApp ke Sistem Informasi Kesehatan Nasional SATUSEHAT melalui jalur API terenkripsi. Pada infrastruktur *Cloud-Based Machine Learning* tersebut, sistem secara otomatis menjalankan proses dekoding Kode QR untuk memvalidasi otentisitas kaset dan menarik parameter kalibrasi yang sesuai dengan nomor *batch* spesimen. Proses ini kemudian dilanjutkan dengan *Optical Character Recognition* (OCR) untuk sinkronisasi otomatis antara identitas digital kaset dengan rekam medis elektronik

pasien guna mencegah terjadinya kesalahan input data manual (*mismatching data*)



Gambar 3. *Workflow Salivary Multi-Biomarker Revolution.*

Sistem kemudian melakukan analisis densitometri terhadap intensitas luminesens garis deteksi menggunakan algoritma *computer vision* berbasis *Convolutional Neural Networks* (CNN) (Davis & Tomitaka, 2025). Skor Risiko Geriatri Komposit dikalkulasi berdasarkan parameter molekuler yang terekam dengan merujuk pada kurva kalibrasi yang telah ditarik melalui dekoding kode QR di tahap awal. Hasil analisis risiko kemudian dikirimkan kembali secara otomatis dalam hitungan detik ke perangkat WhatsApp kader. Secara simultan, lansia yang teridentifikasi memiliki risiko tinggi akan langsung terintegrasi ke dalam sistem dasbor rujukan puskesmas untuk tindakan medis lebih lanjut.

2.4. ANALISIS EKONOMI KESEHATAN, SKALABILITAS, DAN KEBERLANJUTAN NASIONAL

Implementasi platform ini menawarkan keunggulan kompetitif pada efisiensi pembiayaan kesehatan melalui prinsip *frugal innovation*. Integrasi UCNPs sering kali diasosiasikan dengan biaya tinggi, namun volume penggunaan pada tingkat mikrogram per kaset memastikan biaya bahan baku tetap berada dalam batas ekonomis untuk manufaktur massal. Penggunaan substrat membran nitroselulosa berbasis kertas secara drastis menekan biaya produksi dibandingkan perangkat diagnostik berbasis silikon (Liu dkk., 2024). Efisiensi operasional sistemik dicapai melalui eliminasi kebutuhan instrumen pembaca optik laboratorium yang mahal (Liu dkk., 2024). Peran instrumen tersebut sepenuhnya

digantikan oleh kamera ponsel cerdas dan infrastruktur komputasi *cloud* yang telah tersedia secara universal.

Secara makro ekonomi, investasi pada deteksi dini di tingkat layanan primer mampu memitigasi risiko finansial Jaminan Kesehatan Nasional melalui pencegahan perkembangan penyakit menuju fase katastropik. Biaya satu unit skrining multi-biomarker saliva ini diproyeksikan hanya sebesar satu persen dari total biaya pengobatan hospitalisasi akibat kejadian kardiovaskular akut atau perawatan paliatif pada kasus demensia tahap lanjut. Strategi promotif-preventif ini secara drastis mengurangi beban klaim BPJS Kesehatan yang saat ini didominasi oleh penanganan penyakit degeneratif kronis pada lansia. Pemanfaatan Kode QR pada setiap kaset berfungsi sebagai instrumen manajemen inventaris digital guna mencegah pemborosan logistik akibat penggunaan kaset kedaluwarsa atau distribusi stok yang tidak merata.

Aspek skalabilitas platform ini didukung oleh stabilitas termal komponen biologis melalui proses liofilisasi (Prado dkk., 2024). Karakteristik fisik ini menghilangkan ketergantungan terhadap infrastruktur rantai dingin (*cold chain*) yang merupakan hambatan biaya logistik terbesar di wilayah tertinggal, terdepan, dan terluar (3T). Kemudahan distribusi tersebut memastikan standar pelayanan medis tingkat tinggi dapat dijangkau oleh lansia di daerah pedesaan dengan kualitas diagnostik yang setara dengan fasilitas kesehatan di perkotaan. Efektivitas jangkauan ini mempercepat pemerataan akses kesehatan berkualitas sesuai dengan amanat konstitusi.

Keberlanjutan inovasi ini secara sistemik berkaitan dengan penguatan modal sosial melalui peningkatan partisipasi publik pada program kesehatan pemerintah. Tersedianya metode skrining yang non-invasif dan instan melalui platform WhatsApp akan meningkatkan kepercayaan masyarakat terhadap efektivitas Posyandu Lansia. Peningkatan utilisasi layanan primer ini menciptakan basis data kesehatan lansia nasional yang komprehensif dan dapat diakses secara *real-time* melalui Sistem Informasi Kesehatan Nasional SATUSEHAT. Data tersebut memiliki nilai strategis bagi perumusan kebijakan kesehatan publik yang akurat serta memungkinkan pemetaan risiko kesehatan populasi secara presisi. Integrasi teknologi fotonika ke dalam platform komunikasi sederhana menjadikan

"*Salivary Multi-Biomarker Revolution*" sebagai pionir dalam demokratisasi teknologi kesehatan guna mewujudkan populasi lansia yang sehat, produktif, dan bermartabat.

3. PENUTUP

"*Salivary Multi-Biomarker Revolution*" merupakan sebuah lompatan paradigma dalam transformasi pelayanan geriatri di Indonesia melalui penggabungan bioteknologi molekuler dan arsitektur digital yang inklusif. Platform ini menjawab tantangan keterlambatan deteksi dini sindrom geriatri melalui sinergi pengambilan sampel non-invasif, presisi rekayasa fotonika UCNPs, serta kecepatan analisis kecerdasan buatan. Keunggulan mutlak inovasi ini terletak pada kemampuannya mendemokratisasi teknologi diagnostik tingkat tinggi hingga ke tingkat komunitas paling dasar tanpa memberatkan kader dengan kurva pembelajaran aplikasi yang kompleks. Melalui pemanfaatan WhatsApp sebagai *Tele-Medical Gateway*, hambatan geografis dan keterbatasan infrastruktur laboratorium di wilayah terpencil dapat diatasi secara sistemik.

Implementasi gagasan ini merupakan langkah konkret untuk mewujudkan perlindungan kesehatan yang bermartabat bagi lansia melalui stratifikasi risiko yang objektif dan terukur. Integrasi data secara real-time ke dalam Sistem SATUSEHAT memastikan setiap individu mendapatkan penanganan medis yang tepat sasaran serta efisien secara finansial. Visi ini selaras dengan upaya pemerintah dalam menekan beban penyakit katastrofik dan mengoptimalkan kualitas hidup penduduk lanjut usia. Melalui komitmen terhadap riset dan pengembangan berkelanjutan, platform ini menjadi instrumen strategis untuk mencapai target *successful aging*. Upaya ini merupakan dedikasi nyata guna memastikan masa depan penuaan yang sehat, mandiri, dan berkualitas bagi seluruh rakyat Indonesia menuju visi Indonesia Emas 2045.

DAFTAR PUSTAKA

- Akl, A., Khalifa, O., Habibullah, M., & Arredouani, A. (2024). Salivary α -amylase activity is associated with cardiometabolic and inflammatory biomarkers in overweight/obese, non-diabetic Qatari women. *Frontiers in Endocrinology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1348853>
- Aucoin, S. D., Hao, M., Sohi, R., Shaw, J., Bentov, I., Walker, D., & McIsaac, D. I. (2020). Accuracy and Feasibility of Clinically Applied Frailty Instruments before Surgery. *Anesthesiology*, 133(1), 78–95. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000003257>
- Avelino-Silva, T. J., Roma, M. F. B., Dutra, A. F., Malheiro, A., Speranza, A. C. C., Casale, A. M. C., Lopes, B. N. A., Almada-Filho, C. M., de Sousa, D. V., Marques da Silva, E., Sepulveda, F., Garcez, F. B., Constantino, G. T., Keller, G. S., Braga, I. L. S., Gordilho Souza, J., Teixeira, J. J. M., Rodrigues da Silva Martins, K., Moraes Dias, L., Araujo, L. M. Q., CHANGE Study Group (2026). Geriatric Syndromes and Mortality Among Hospitalized Older Adults. *JAMA network open*, 9(1), e2555740. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.55740>
- Ballestar-Tarín, M. L., Ibáñez-del Valle, V., Mafla-España, M. A., Navarro-Martínez, R., & Cauli, O. (2024). Salivary Brain-Derived Neurotrophic Factor and Cortisol Associated with Psychological Alterations in University Students. *Diagnostics (Basel)*, 14(4), 447–447. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14040447>
- Bhat, A. A., Alghazwani, Y., Chidambaram, K., Rekha, M. M., Sahoo, S., Goud, P., Sayyed, N., Jakhmola, V., Shahwan, M., Kazmi, I., Alzarea, S. I., & Alsaidan, O. A. (2025). Galectin-3 as a cardiac biomarker. *Clinica Chimica Acta*, 120777. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2025.120777>
- Bhat, S. S., Revankar, A. V., & Naik, R. D. (2023). Human salivary concentrations of brain derived neurotrophic factor correlates with subjective pain intensity associated with initial orthodontic therapy. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28466-7>
- BPS-Statistics Indonesia. (2024). Statistics of Aging Population 2024. Bps.go.id; BPS-Statistics Indonesia. <https://www.bps.go.id/en/publication/2024/12/31/a00d4477490caaf0716b711d/statistics-of-aging-population-2024.html>

- Davis, A. M., & Tomitaka, A. (2025). Machine Learning-Based Quantification of Lateral Flow Assay Using Smartphone-Captured Images. *Biosensors*, 15(1), 19. <https://doi.org/10.3390/bios15010019>
- Dimitriadou, I., Toska, A., Eloranta, S., Mört, S., Korsström, N., Lundberg, A., Häger, M., Melbarde-Kelmere, A., Circenis, K., Šteinmiller, J., Skuladottir, S. S., Hjaltadóttir, I., & Fradelos, E. C. (2025). Comprehensive Geriatric Assessment: Addressing Unmet Healthcare Needs in Older Adults. *Healthcare*, 13(21), 2715–2715. <https://doi.org/10.3390/healthcare13212715>
- Dongiovanni, P., Meroni, M., Casati, S. et al. Salivary biomarkers: novel noninvasive tools to diagnose chronic inflammation. *Int J Oral Sci* 15, 27 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41368-023-00231-6>
- Duan, Y., Zhou, M., Ye, B., Yue, K., Qiao, F., Wang, Y., Lai, Q., Wu, Y., Cao, J., Wu, Y., Wang, X., & Jing, C. (2024). Hypoxia-induced miR-5100 promotes exosome-mediated activation of cancer-associated fibroblasts and metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. *Cell Death and Disease*, 15(3). <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06587-9>
- Dziurkowska, E., & Wesolowski, M. (2021). Cortisol as a Biomarker of Mental Disorder Severity. *Journal of Clinical Medicine*, 10(21), 5204. <https://doi.org/10.3390/jcm10215204>
- Fowler, N. R., Partrick, K. A., Taylor, J., Hornbecker, M., Kelleher, K., Boustani, M., Cummings, J. L., MacLeod, T., Mielke, M. M., Brosch, J. R., Lee, J., Shobin, E., Galvin, J. E., Fillit, H., Chinedu Udeh-Momoh, & Willis, D. R. (2025). Implementing early detection of cognitive impairment in primary care to improve care for older adults. *Journal of Internal Medicine*, 298(1). <https://doi.org/10.1111/joim.20098>
- Fulceri, F., Caruso, A., Micai, M., Notari, M. V., Cocchi, C., Cerri, A., Onder, G., & Scattoni, M. L. (2026). Comprehensive geriatric assessment and management in primary care: a systematic literature review with a descriptive mapping of team composition and assessment instruments. *Frontiers in Public Health*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2026.1739380>
- Gao, L., Zhang, Y., Sterling, K., & Song, W. (2022). Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. *Translational Neurodegeneration*, 11(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40035-022-00279-0>
- Huang, C.-Y., Chou, S.-T., Hsu, Y.-M., Chao, W.-J., Wu, G.-H., Hsiao, J.-R., Wang,

- H.-D., & Shiah, S.-G. (2024). MEG3-Mediated Oral Squamous-Cell-Carcinoma-Derived Exosomal miR-421 Activates Angiogenesis by Targeting HS2ST1 in Vascular Endothelial Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(14), 7576. <https://doi.org/10.3390/ijms25147576>
- Ikenouchi, A., Okamoto, N., Hamada, S., Chibaatar, E., Fujii, R., Konishi, Y., Igata, R., Tesen, H., & Yoshimura, R. (2023). Association between salivary mature brain-derived neurotrophic factor and psychological distress in healthcare workers. *Brain and Behavior*, 13(12). <https://doi.org/10.1002/brb3.3278>
- Kageyama, K., Iwasaki, Y., & Daimon, M. (2021). Hypothalamic Regulation of Corticotropin-Releasing Factor under Stress and Stress Resilience. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22), 12242. <https://doi.org/10.3390/ijms222212242>
- Kang, K. Y., Jung, Y.-E., Jang, H., Kim, M.-D., & Bahk, W.-M. (2021). Relationship between Handgrip Strength and Low-grade Inflammation in Older Adults with Depression. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience: The Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 19(4), 721–730. <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.4.721>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Direktorat Jenderal Kesehatan Masyarakat, & Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit. (2021). *Petunjuk teknis pelaksanaan Posyandu lanjut usia dan Posbindu PTM terintegrasi* (ISBN 978-623-301-170-9). Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kim, D. H., & Rockwood, K. (2024). Frailty in Older Adults. *New England Journal of Medicine*, 391(6), 538–548. <https://doi.org/10.1056/nejmra2301292>
- Kim, S. M., Kong, M.-S., Kim, Y.-Y., Chang, J.-Y., Kim, M.-J., & Kho, H.-S. (2025). Salivary Biomarkers for Oral Frailty in Patients With Burning Mouth Symptoms. *International Dental Journal*, 75(5), 103868. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2025.103868>
- Klimiuk, A., Zalewska, A., Sawicki, R., Knapp, M., & Maciejczyk, M. (2020). Salivary Oxidative Stress Increases with the Progression of Chronic Heart Failure. *Journal of Clinical Medicine*, 9(3), 769. <https://doi.org/10.3390/jcm9030769>
- Knezevic, E., Nenic, K., Milanovic, V., & Knezevic, N. N. (2023). The role of cortisol in chronic stress, neurodegenerative diseases, and psychological disorders. *Cells*, 12(23), 2726–2726. <https://doi.org/10.3390/cells12232726>

- Ko, A., & Liao, C. (2023). Salivary glucose measurement: A holy ground for next generation of non-invasive diabetic monitoring. *Hybrid Advances*, 3, 100052. <https://doi.org/10.1016/j.hybadv.2023.100052>
- Kumari, S., Samara, M., Ramachandran, R. A., Gosh, S., George, H., Wang, R., Pesavento, R. P., & Mathew, M. T. (2023). A Review on Saliva-Based Health Diagnostics: Biomarker Selection and Future Directions. *Biomedical Materials & Devices*, 2. <https://doi.org/10.1007/s44174-023-00090-z>
- Lee, H., Lee, E., & Jang, I.-Y. (2020). Frailty and Comprehensive Geriatric Assessment. *Journal of Korean Medical Science*, 35(3). <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e16>
- Liu, X., Sun, A., Brodský, J. et al. (2024). Microfluidics chips fabrication techniques comparison. *Sci Rep* 14, 28793. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80332-2>
- Makhneva, E., Špaček, P., Hlaváček, A., Weisová, J., Gorris, H. H., Skládal, P., & Farka, Z. (2025). Bioconjugates of photon-upconversion nanoparticles with antibodies for the detection of prostate-specific antigen and p53 in heterogeneous and homogeneous immunoassays. *Nanoscale*, 17(18), 11401–11412. <https://doi.org/10.1039/d5nr00176e/>
- Niebla-Cárdenas, A., Bareke, H., Juanes-Velasco, P., Landeira-Viñuela, A., Hernández, Á.-P., Montalvillo, E., Góngora, R., Arroyo-Anlló, E., Silvia Puente-González, A., Méndez-Sánchez, R., & Fuentes, M. (2022). Translational research into frailty from bench to bedside: Salivary biomarkers for inflammaging. *Experimental Gerontology*, 171, 112040. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.112040>
- Okuyama, K., & Yanamoto, S. (2024). Saliva in Balancing Oral and Systemic Health, Oral Cancer, and Beyond: A Narrative Review. *Cancers*, 16(24), 4276–4276. <https://doi.org/10.3390/cancers16244276>
- Palasz, E., Wysocka, A., Gasiorska, A., Chalimoniuk, M., Niewiadomski, W., & Niewiadomska, G. (2020). BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3). <https://doi.org/10.3390/ijms21031170>
- Patel, A., Patel, S., Patel, P., Mandlik, D., Patel, K., & Tanavde, V. (2022). Salivary Exosomal miRNA-1307-5p Predicts Disease Aggressiveness and Poor Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18), 10639–10639.

<https://doi.org/10.3390/ijms231810639>

- Pérez-Ros, P., Navarro-Flores, E., Julián-Rochina, I., Martínez-Arnau, F. M., & Cauli, O. (2021). Changes in Salivary Amylase and Glucose in Diabetes: A Scoping Review. *Diagnostics*, 11(3), 453. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030453>
- Pistritto, S. C., Burhan, A. M., Chiu, M., Elgazzar, S., Lally, P., & Sun, W. (2025). Exploring Salivary Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) as a Potential Biomarker of Neuroplasticity in Older Adults Through Exergaming. *Cureus*, 17(9), e93280–e93280. <https://doi.org/10.7759/cureus.93280>
- Pittman, T. W., Decsi, D. B., Punyadeera, C., & Henry, C. S. (2023). Saliva-based microfluidic point-of-care diagnostic. *Theranostics*, 13(3), 1091–1108. <https://doi.org/10.7150/thno.78872>
- Pogam, M.-A. L., Seematter-Bagnoud, L., Niemi, T., Assouline, D., Gross, N., Trächsel, B., Rousson, V., Peytremann-Bridevaux, I., Burnand, B., & Santos-Eggimann, B. (2022). Development and validation of a knowledge-based score to predict Fried’s frailty phenotype across multiple settings using one-year hospital discharge data: The electronic frailty score. *EClinicalMedicine*, 44, 101260. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101260>
- Pope, J. E., & Choy, E. H. (2021). C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 51(1), 219–229. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.11.005>
- Prado, N. O., Marin, A. M., Lalli, L. A., Sanchuki, H. B. S., Wosniaki, D. K., Nardin, J. M., Morales, H. M. P., Blanes, L., Zanette, D. L., & Aoki, M. N. (2024). Development and evaluation of a lyophilization protocol for colorimetric RT-LAMP diagnostic assay for COVID-19. *Scientific reports*, 14(1), 10612. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61163-7>
- Salvioli, S., Barbé-Tuana, F. M., & Conte, M. (2025). Editorial: Diagnostic, prognostic and treatment efficacy power of biomarkers of aging for frailty, age-related diseases and multimorbidity. *Frontiers in Endocrinology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1574133>
- Scholtz, B., Horváth, J., Tar, I., Kiss, C., & Márton, I. J. (2022). Salivary miR-31-5p, miR-345-3p, and miR-424-3p Are Reliable Biomarkers in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. *Pathogens*, 11(2), 229–229. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020229>
- Shah, V. S., Pareikh, D., & Manjunatha, B. S. (2021). Salivary alpha-amylase–

biomarker for monitoring type II diabetes. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*: JOMFP, 25(3), 441–445.
https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_84_21

Song, M., Bai, H., Zhang, P. et al. Promising applications of human-derived saliva biomarker testing in clinical diagnostics. *Int J Oral Sci* 15, 2 (2023).
<https://doi.org/10.1038/s41368-022-00209-w>

Steinik, C., Picchi, D., Lavalle, G., & Poesio, P. (2024). Capillary imbibition of shear-thinning fluids: From Lucas-Washburn to oscillatory regimes. *Physical Review Fluids*, 9(2). <https://doi.org/10.1103/physrevfluids.9.023305>

Torné-Morató, H., Pesenti, L., Tripathy, V., & Pompa, P. P. (2025). Sensitivity-enhanced competitive lateral flow immunoassays by polycaprolactone electrospun stacking pad: Estrous determination in whole blood. *Biosensors & Bioelectronics*, 271(117080), 117080.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2024.117080>

Zhang, X., Karunathilaka, N., Senanayake, S., Subramaniam, V. N., Chan, W., Kostner, K., Fraser, J., Atherton, J. J., & Punyadeera, C. (2020). The potential prognostic utility of salivary galectin-3 concentrations in heart failure. *Clinical Research in Cardiology*, 109(6), 685–692. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01557-0>

Zhou, J., Schuck, P.J. & Jin, D. (2026). Upconverting nanoparticles for biomedical applications. *Nat Rev Phys* 8, 195–207. <https://doi.org/10.1038/s42254-026-00922-z>

MEDSMOTION 2026

**Medical Scientific Sebelas
Maret Competition**

Literature Review

**Tinjauan Sistematis dan Meta-
Analisis Terkini: Efek Virtual
Reality terhadap Alterasi
Persepsi Nyeri dan Ansietas
pada Proses Persalinan, Status
Vital, serta Luaran Neonatal**

**Justin Lesmana
Muhammad Hisyam Dzaki A.
Nur Amanah Putri**



MEDSMOTION 2026

MEDSMOTION 2026

Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis Terkini: Efek *Virtual Reality* terhadap Alterasi Persepsi Nyeri dan Ansietas pada Proses Persalinan, Status Vital, serta Luaran Neonatal

Pemanfaatan Inovasi Teknologi Mutakhir dalam Mendukung Upaya Deteksi Dini, Diagnosis serta Penanggulangan Penyakit Reproduksi dan Urogenital

Justin Lesmana¹, Muhammad Hisyam Dzaki Alimuddin¹, Nur Amanah Putri¹

¹Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

Abstract

Background: Labor is frequently associated with severe pain and psychological distress, which may negatively affect maternal childbirth experiences and physiological responses. Virtual reality (VR) has emerged as a non-pharmacological intervention that provides immersive audiovisual stimulation and may improve maternal comfort during labor. This study aimed to evaluate the effects of VR on labor pain, anxiety, maternal vital signs, maternal satisfaction, and neonatal outcomes.

Methods: An updated systematic review and meta-analysis was conducted following PRISMA guidelines. Seven databases were searched for randomized controlled trials comparing VR-assisted labor with standard care. Pooled analyses were performed using random-effects models, and effect estimates were reported as standardized mean differences (SMD) or mean differences (MD) with 95% confidence intervals (CI).

Results: Fifteen randomized controlled trials involving 1,253 pregnant women were included. VR significantly reduced labor pain during both the early active phase (SMD = -0.57, 95% CI: -0.88 to -0.25) and late active phase (SMD = -0.99, 95% CI: -1.64 to -0.35). Anxiety levels showed a decreasing trend in the VR group but did not reach statistical significance (SMD = -0.69, 95% CI: -1.40 to 0.02). VR significantly reduced maternal diastolic blood pressure and heart rate and improved maternal satisfaction with childbirth. No significant effects were observed on neonatal outcomes, including birth weight and APGAR scores.

Conclusions: VR is a promising non-pharmacological intervention that effectively reduces labor pain, improves maternal satisfaction, and positively influences selected maternal physiological parameters without adversely affecting neonatal outcomes. Further high-quality studies with standardized protocols are needed to clarify its role in reducing maternal anxiety during labor.

Keywords: *virtual reality; labor pain; anxiety; childbirth; maternal satisfaction; neonatal outcomes.*



MEDSMOTION 2026

Pendahuluan

Persalinan merupakan salah satu peristiwa paling penting dalam kehidupan seorang ibu yang melibatkan perubahan fisiologis dan pengalaman psikologis yang dapat membentuk memori jangka panjang tentang proses kelahiran. Pengalaman persalinan yang buruk berhubungan dengan berbagai dampak psikologis, seperti trauma persalinan, gangguan stres pascatrauma (*post-traumatic stress disorder*), gangguan hubungan interpersonal, gangguan ikatan ibu-bayi, serta ketakutan terhadap persalinan pada kehamilan berikutnya^{1,2,3}. Sebaliknya, pengalaman persalinan yang baik dapat berkontribusi terhadap kesejahteraan psikologis ibu dan kualitas pelayanan maternitas⁴. Oleh karena itu, upaya untuk menciptakan pengalaman persalinan yang baik melalui pemberian dukungan selama persalinan dan persiapan persalinan yang optimal menjadi aspek penting dalam pelayanan kesehatan maternal.

Nyeri persalinan merupakan salah satu bentuk nyeri paling intens yang dialami manusia karena melibatkan kontraksi uterus, peregangan serviks, vagina, dan perineum, serta distensi struktur perineal lainnya⁵. Selain faktor fisiologis, persepsi nyeri juga dipengaruhi oleh faktor psikologis seperti ketakutan, kecemasan, dan kurangnya dukungan selama persalinan⁶. Kondisi ini memicu peningkatan hormon katekolamin dan mengganggu sekresi hormon oksitosin sehingga dapat meningkatkan respons stres maternal yang ditandai dengan peningkatan denyut jantung, tekanan darah, dan pelepasan hormon stres yang berpotensi memengaruhi kemajuan persalinan⁷. Berbagai penelitian

menunjukkan bahwa pengalaman persalinan yang buruk dapat menurunkan kepuasan ibu, meningkatkan risiko trauma persalinan, serta berdampak pada kesehatan psikologis pascapersalinan⁸.

Dalam praktik klinis, berbagai pendekatan non-farmakologis telah dikembangkan untuk membantu ibu mengatasi nyeri dan kecemasan selama persalinan. Penggunaan metode farmakologis memang dapat membantu mengurangi nyeri, namun seringkali memiliki keterbatasan berupa efek samping⁹ dan tidak mampu mengatasi aspek emosional dan psikologis yang menyertai persalinan¹⁰. Seiring dengan kemajuan teknologi, *virtual reality* (VR) telah berkembang menjadi salah satu inovasi yang banyak diterapkan di berbagai sektor termasuk sektor kesehatan. Teknologi ini memungkinkan pengguna memperoleh pengalaman secara visual dan auditori sehingga perhatian dapat dialihkan dari rangsangan nyeri menuju lingkungan virtual yang menenangkan^{11,12}. Melalui mekanisme distraksi, relaksasi, dan peningkatan keterlibatan emosional, VR berpotensi menjadi alternatif non-farmakologis yang aman dan mudah diterapkan dalam meningkatkan pengalaman persalinan¹¹.

Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa VR secara signifikan menurunkan intensitas nyeri persalinan dibandingkan kelompok kontrol^{11,12}. Selain itu, penggunaan VR mampu menurunkan tingkat kecemasan, meningkatkan kepuasan persalinan, memperpendek durasi persalinan, meningkatkan kenyamanan persalinan, dan memberikan pengalaman melahirkan yang lebih baik^{13,14,15}.



MEDSMOTION 2026

Namun, hasil penelitian yang ada masih menunjukkan variasi yang cukup besar. Beberapa studi menemukan efek yang signifikan terhadap kecemasan dan persepsi kelahiran, sementara penelitian lain melaporkan tidak adanya perbedaan bermakna pada *outcome* tersebut^{11,12}. Meskipun tinjauan sistematis dan meta-analisis sebelumnya telah menunjukkan bahwa VR bermanfaat dalam persalinan, sintesis yang ada masih meninggalkan ruang untuk pembaruan dan pendalaman bukti, khususnya pada luaran nyeri dan kecemasan yang menunjukkan pola respons yang tidak sepenuhnya seragam antarstudi. Oleh karena itu, meta-analisis ini disusun untuk memperbarui bukti yang tersedia dan mengintegrasikan temuan terbaru guna memberikan estimasi efek yang lebih relevan secara klinis terhadap nyeri persalinan, kecemasan, serta luaran maternal dan neonatal.

Metode

Meta-analisis yang diperbarui ini disusun mengikuti Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) untuk memastikan transparansi dan ketelitian metodologis¹⁶. Protokol tinjauan ini telah didaftarkan di International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) dengan nomor pendaftaran CRD420261412172.

Sumber dan Strategi Pencarian

Ketiga peninjau (J.L., M.H.D.A., N.A.P.) melakukan pencarian studi menggunakan teknik pencarian daring dari dua meta-analisis sebelumnya dan tujuh basis data, termasuk PubMed, ScienceDirect, Cochrane CENTRAL,

MedRxiv, BioRxiv, SSRN, dan SpringerNature pada Mei 2026. Strategi pencarian dirancang untuk mengidentifikasi studi mengenai efek dari penggunaan VR guna mengurangi intensitas nyeri persalinan. Pencarian dilakukan dengan menggunakan istilah seperti “*Virtual Reality*” dan “*Labour pain*” ataupun kata-kata yang semakna. Istilah pencarian kemudian disesuaikan dengan persyaratan khusus masing-masing basis data. Hasil pencarian studi dapat dilihat pada Lampiran 1.

Kriteria Eligibilitas

Studi yang dimasukkan adalah studi uji klinis terkontrol acak yang mengevaluasi efek penggunaan VR. Studi dinilai memenuhi syarat jika studi tersebut sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan oleh peninjau. Untuk jangkauan tahun publikasi pada studi-studi yang dipublikasi dalam 10 tahun terakhir. Terkait studi yang teks lengkapnya tidak dapat diperoleh atau yang tidak menyediakan data yang cukup untuk diekstraksi, dikecualikan dari sumber data meta-analisis. Penjelasan mengenai *framework* PICO, kriteria inklusi dan eksklusi dapat dilihat pada Lampiran 2.

Proses Seleksi Studi dan Skrining

Studi-studi diidentifikasi menggunakan kata kunci yang telah ditentukan sebelumnya dalam proses pencarian literatur. Setelah studi ganda dieksklusi menggunakan Rayyan.ai (Rayyan Systems Inc., Doha, Qatar), artikel disaring berdasarkan judul dan abstrak oleh ketiga peninjau secara mandiri (J.L., M.H.D.A., N.A.P.). Artikel teks lengkap yang dianggap berpotensi memenuhi syarat kemudian dinilai secara terperinci sesuai dengan kriteria



MEDSMOTION 2026

eligibilitas yang telah ditentukan sebelumnya. Setiap perbedaan pendapat di antara peninjau diselesaikan melalui diskusi bersama.

Ekstraksi Data

Informasi yang diekstraksi meliputi: 1) penulis pertama dan tahun publikasi; 2) negara; 3) populasi, terdiri dari jenis kelamin, umur, usia kehamilan, riwayat persalinan, status persalinan; 4) karakteristik intervensi, termasuk jenis VR, alat yang digunakan untuk memfasilitasi VR, media yang ditampilkan di dalam VR; 5) karakteristik perbandingan; serta (6) hasil. Hasil utama meliputi rasa nyeri saat proses persalinan dan tingkat ansietas pada proses persalinan. Hasil sekunder mencakup tanda vital ibu, kepuasan ibu, tanda vital bayi, berat badan bayi, dan skor APGAR bayi.

Penilaian Risiko Bias dan Bias Publikasi

Kualitas metodologis dari studi-studi yang disertakan dievaluasi menggunakan alat penilaian Risiko Bias Cochrane 2 (RoB 2), yang menilai 5 domain yang terdiri dari bias yang timbul dari proses randomisasi, bias akibat penyimpangan dari intervensi yang direncanakan, bias akibat data luaran yang hilang, bias dalam pengukuran luaran, dan bias dalam pemilihan hasil yang dilaporkan¹⁷. Bias publikasi akan dinilai jika jumlah studi yang ditinjau melebihi 10. Bias publikasi akan dinilai menggunakan *funnel plot* dan *egger's regression test* dari aplikasi Review Manager (RevMan)¹⁸. Penilaian risiko bias, baik metodologis ataupun publikasi, dilakukan secara independen oleh tiga peninjau (J.L., M.H.D.A., N.A.P.).

Hasil dan Pembahasan

Hasil

Hasil dari Seleksi dan Identifikasi Studi

Pencarian awal pada basis data menghasilkan 2.446 dari dua meta-analisis sebelumnya dan tujuh basis data, yakni PubMed, ScienceDirect, SpringerNature, BioRxiv, MedRxiv, SSRN, Cochrane CENTRAL. Penyaringan duplikasi mengeliminasi 462 artikel, yang menyisakan 1.984 artikel untuk ditinjau berdasarkan judul dan abstrak. Melalui penyaringan tersebut, sebanyak 1.966 artikel dikeluarkan. Sejumlah 18 artikel diupayakan untuk diperoleh dan 2 artikel tereliminasi karena teks lengkap artikel tidak ditemukan. Dari 16 artikel yang dinilai untuk kelayakan analisis data, 1 artikel dikeluarkan karena ketidaksesuaian model studi. Tahap akhir menghasilkan 15 studi uji klinis teracak terkontrol untuk dianalisis secara kuantitatif. Rincian terintegrasi mengenai proses seleksi artikel dapat dilihat dalam alur PRISMA pada Lampiran 3.

Karakteristik Demografis dan Klinis dari Studi yang Disertakan

Meta-analisis ini menyertakan 15 studi uji klinis acak terkontrol yang terdiri atas 634 ibu hamil yang melahirkan dengan bantuan intervensi VR (*Virtual Reality*) dan 619 ibu hamil yang melahirkan tanpa dilakukan intervensi. Studi-studi ini dilaporkan dari berbagai negara, seperti Indonesia, Iran, Turki, Portugal, Spanyol, Selandia Baru, India, dan Amerika Serikat. Populasi pasien mencakup ibu hamil yang akan ataupun sementara menjalani proses persalinan. Umur ibu hamil yang menjalani proses persalinan menggunakan VR berkisar dari 25,41–32,38 tahun, sementara umur ibu hamil yang

MEDSMOTION 2026

menjalani proses persalinan tanpa intervensi berkisar dari 21.75–32.5 tahun. Intervensi VR yang digunakan pada studi yang disertakan beragam. Deskripsi lebih lanjut mengenai karakteristik demografis dan klinis dari ibu hamil yang menjalani proses persalinan disajikan dalam Lampiran 4^{13–15,19–30}.

Kualitas dari Studi yang Disertakan

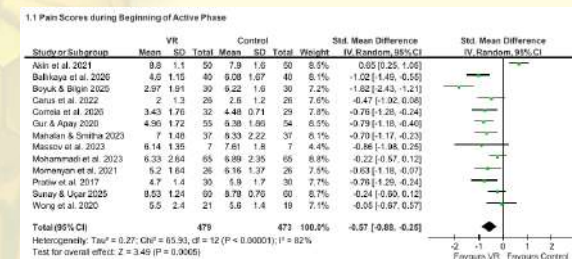
Seluruh studi yang disertakan merupakan uji klinis acak terkontrol dan diuji menggunakan Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)¹⁷. Penilaian risiko bias metodologis dari keseluruhan artikel mengindikasikan bahwa 9 artikel memiliki risiko bias sedang. Terdapat beberapa masalah major mengenai kemungkinan bias terkait pengukuran luaran pada 6 studi; sehingga studi tersebut dinilai memiliki risiko bias tinggi secara metodologis.

Penilaian risiko bias publikasi dilakukan menggunakan *funnel plot* dan *egger's regression test* pada aplikasi Review Manager (RevMan)¹⁸. Hasil penilaian risiko bias publikasi menggunakan *funnel plot* secara visual menunjukkan distribusi studi yang relatif simetris di sekitar estimasi efek gabungan, meskipun terdapat sedikit ketidakseimbangan pada beberapa studi. Hasil *egger's regression test* menunjukkan nilai intersep sebesar -3,56 dengan *standard error* 2,52 ($p = 0,185$). Karena nilai $p > 0,05$, tidak terdapat bukti yang signifikan secara statistik mengenai adanya asimetri funnel plot atau bias publikasi. Meskipun nilai intersep yang negatif mengindikasikan kecenderungan efek intervensi yang lebih rendah pada studi-studi berukuran kecil dibandingkan studi yang lebih

besar, temuan tersebut tidak signifikan secara statistik sehingga hasil meta-analisis ini dinilai memiliki risiko bias publikasi yang rendah.

Keseluruhan risiko bias metodologis dan publikasi yang dapat dilihat pada grafik rangkuman risiko bias Lampiran 5. Dilaporkan sekitar 60% studi memiliki risiko bias sedang, dan 40% studi memiliki risiko bias tinggi.

Luaran Utama: Pengukuran Nyeri pada Awal Fase Aktif Persalinan



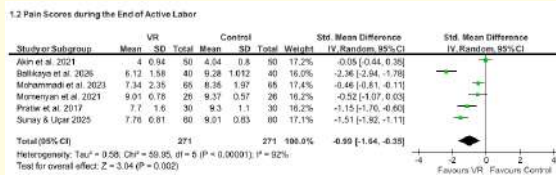
Gambar 2. Pengukuran Nyeri pada Awal Fase Aktif Persalinan

13 artikel disertakan dalam pemeriksaan perbandingan luaran skor nyeri pada awal fase aktif dengan total sampel sebanyak 479 ibu hamil yang mendapatkan intervensi VR dan 473 ibu hamil yang menjadi kelompok kontrol. Analisis dilakukan menggunakan nilai *Standardized Mean Differences* (SMD) dengan pendekatan model *random-effects* (RE). Hasil menunjukkan bahwa VR memiliki efektivitas signifikan dalam menurunkan skor nyeri pada awal fase aktif persalinan dibandingkan dengan ibu hamil yang menjalani perawatan konvensional. Efek keseluruhan menunjukkan nilai SMD sebesar -0.57 (95% CI [-0.88, -0.25]; $Z = 3.49$; $P = 0.0005$). Indeks heterogenitas ($I^2 = 82\%$) mengindikasikan

MEDSMOTION 2026

tingkat heterogenitas tinggi yang terdapat pada sampel studi-studi yang telah dianalisis.

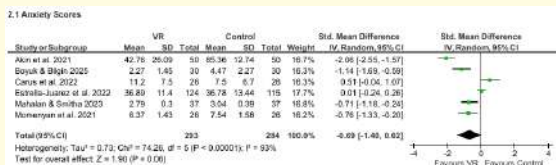
Luaran Utama: Pengukuran Nyeri pada Akhir Fase Aktif Persalinan



Gambar 3. Pengukuran Nyeri pada Akhir Fase Aktif Persalinan

Evaluasi selanjutnya dilaksanakan terhadap luaran skor nyeri pada akhir fase aktif yang mencakup 6 studi dengan keseluruhan sampel berjumlah 271 ibu hamil yang menjalani proses persalinan dengan intervensi VR dan 271 ibu hamil lainnya yang menjalani proses persalinan menggunakan perawatan standar. Pendekatan model RE diterapkan dengan parameter SMD untuk menyatukan estimasi data. Hasil analisis yang dilakukan mengindikasikan perbedaan signifikan yang memihak kepada kelompok VR, dengan nilai SMD menunjukkan -0.99 (95% CI [-1.64, -0.35]; $Z = 3.04$; $P = 0.002$). Uji statistik sebaran data menghasilkan indeks heterogenitas (I^2) sebesar 92%, yang menunjukkan bahwa variabilitas antar-studi bersifat heterogen.

Luaran Utama: Pengukuran Tingkat Ansietas Ibu Hamil saat Persalinan

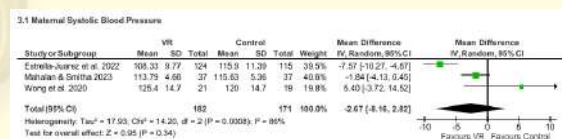


Gambar 4. Pengukuran Nyeri Tingkat Ansietas Ibu Hamil saat Persalinan

Terkait tingkat ansietas pada ibu hamil, data dikumpulkan dari enam artikel yang terdiri atas 293 ibu hamil pada kelompok VR dan 284 ibu hamil pada kelompok kontrol. Pengukuran efek gabungan dibentuk melalui pendekatan RE dengan metode SMD. Analisis yang dilakukan menunjukkan penurunan tingkat kecemasan pada kelompok VR, namun perbedaan yang ditemukan bersifat tidak signifikan secara statistik dibandingkan dengan perawatan standar. Hasil ini dapat ditemukan melalui identifikasi nilai SMD keseluruhan sebesar -0.69 (95% CI [-1.40, 0.02]; $Z = 1.90$; $P = 0.06$). Tingkat heterogenitas ekstrem ditemukan pada luaran ini dengan indeks heterogenitas (I^2) sebesar 93%.

Luaran Sekunder: Pengukuran Tekanan Darah Sistolik Ibu Hamil saat Persalinan

Pada luaran sekunder ini, peneliti meninjau efek respons fisiologis ibu hamil yang menjalani proses persalinan menggunakan VR dibandingkan ibu hamil yang mendapatkan perawatan konvensional melalui tanda-tanda vital. Parameter ini dinilai menggunakan tiga indikator utama, yakni tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, dan denyut jantung ibu.



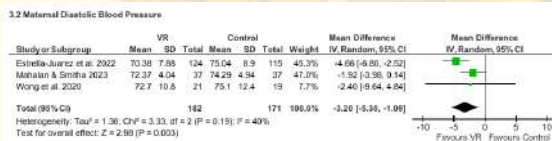
Gambar 5. Pengukuran Tekanan Darah Sistolik Ibu Hamil saat Persalinan

Luaran sekunder pertama yang dianalisis merupakan tekanan darah sistolik ibu hamil saat persalinan. tiga studi yang ditinjau

MEDSMOTION 2026

memiliki 182 ibu hamil pada kelompok VR dan 171 ibu hamil pada kelompok kontrol. Estimasi efek gabungan dihitung menggunakan metode *Mean Difference* (MD) dengan pendekatan RE. Estimasi efek gabungan mengindikasikan penurunan tekanan darah sistolik pada ibu hamil yang melahirkan dengan intervensi VR, namun penurunan ini gagal mencapai signifikansi statistik. Nilai MD keseluruhan pada luaran ini bernilai -2.67 (95% CI [-8.16, 2.82]; $Z = 0.95$; $P = 0.34$). Selain itu, pada studi-studi yang dirangkum menunjukkan tingkat heterogenitas yang tinggi pada sampel-sampel yang diinklusi dengan indeks heterogenitas (I^2) bernilai 86%.

Luaran Sekunder: Pengukuran Tekanan Darah Diastolik Ibu Hamil saat Persalinan

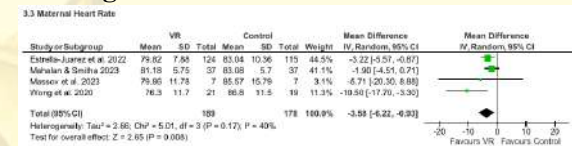


Gambar 6. Pengukuran Tekanan Darah Diastolik Ibu Hamil saat Persalinan

Luaran sekunder selanjutnya yang dianalisis adalah tekanan darah diastolik pada ibu hamil pada saat persalinan. Data dikumpulkan berdasarkan tiga studi yang memiliki jumlah sampel 182 ibu hamil pada kelompok VR dan 171 ibu hamil yang terdapat dalam kelompok kontrol. Efek keseluruhan diukur menggunakan metode MD dengan model RE. Hasil yang didapatkan memberikan informasi bahwa terjadi penurunan tekanan diastolik pada ibu hamil yang menjalani proses persalinan menggunakan VR dibandingkan ibu hamil yang menjalani persalinan dengan perawatan standar yang bersifat signifikan secara statistik. Nilai MD yang ditemukan

bernilai -3.20 (95% CI [-5.30, -1.09]; $Z = 2.98$; $P = 0.003$). Pada luaran ini, ditemukan tingkat heterogenitas moderat ($I^2 = 40\%$) di antara studi yang dianalisis.

Luaran Sekunder: Pengukuran Denyut Jantung Ibu Hamil saat Persalinan

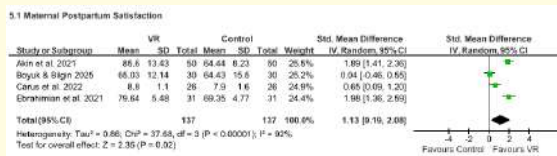


Gambar 7. Pengukuran Denyut Jantung Ibu Hamil saat Persalinan

Luaran sekunder ketiga yang ditelaah merupakan denyut jantung ibu hamil saat menjalani proses persalinan. Data dihimpun berdasarkan empat uji klinis acak terkontrol dengan jumlah 189 ibu hamil pada kelompok intervensi (VR) dan 178 ibu hamil pada kelompok kontrol. Secara kolektif, seluruh studi menyimpulkan terdapat penurunan denyut jantung secara signifikan pada ibu hamil yang menjalani proses persalinan dengan intervensi VR dibandingkan ibu hamil yang menjalani proses persalinan dengan perawatan konvensional. Efek diukur dengan model RE. Kesimpulan ini dapat dilihat melalui MD yang memiliki nilai -3.58 (95% CI [-6.22, -0.93]; $Z = 2.65$; $P = 0.008$). Heterogenitas (I^2) yang ditemukan antara studi-studi yang diekstraksi bernilai 40%, menunjukkan adanya heterogenitas moderat yang tersebar di antara studi yang dikompilasikan.

MEDSMOTION 2026

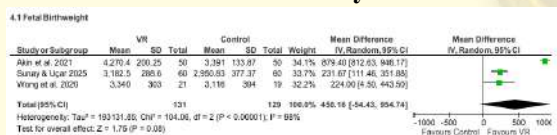
Luaran Sekunder: Tingkat Kepuasan Ibu Hamil saat Persalinan



Gambar 8. Tingkat Kepuasan Ibu Hamil saat Persalinan

Perbandingan klinis pada tingkat kepuasan ibu hamil menunjukkan adanya peningkatan kepuasan persalinan antara ibu hamil yang mendapatkan intervensi VR dibandingkan dengan kelompok kontrol. Efek diukur dengan model RE. Melalui akumulasi empat artikel dengan jumlah sampel sebesar 274 ibu hamil (137 kelompok VR, 137 kelompok kontrol), dilakukan estimasi efek keseluruhan. Angka SMD yang ditemukan bernilai 1.13 (95% CI [0.19, 2.08]; $Z = 2.35$; $P = 0.02$). Namun, evaluasi terhadap konsistensi dari studi yang digunakan menghasilkan nilai indeks heterogenitas (I^2) sebesar 92%, yang mengindikasikan heterogenitas yang tinggi di antara studi-studi berikut.

Luaran Sekunder: Berat Bayi Lahir

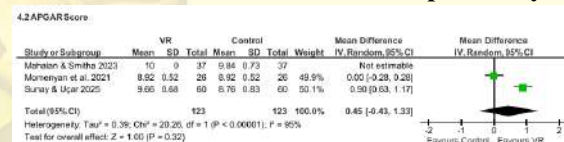


Gambar 9. Berat Bayi Lahir

Penilaian terhadap berat bayi lahir juga memberikan estimasi klinis mengenai dampak intervensi VR pada janin. Berdasarkan ekstraksi pada tiga studi yang terdiri dari 260 sampel (131 kelompok intervensi, 129 kelompok kontrol), analisis data dilakukan dengan pendekatan model RE dan parameter

MD. Hasil akhir menunjukkan angka efek gabungan sebesar 450.16 (95% CI [-54.43, 954.74]). Efek keseluruhan ini dinilai tidak signifikan secara statistik ($Z = 1.75$, $P = 0.08$). Derajat perbedaan antarstudi dihitung melalui indeks heterogenitas yang bernilai sebesar 98%, yang menunjukkan adanya heterogenitas tingkat ekstrem.

Luaran Sekunder: Skor APGAR pada Bayi



Gambar 10. Skor APGAR pada Bayi

Sintesis data untuk skor APGAR pada bayi mengevaluasi 3 studi dengan total 246 responden (123 VR, 123 kontrol). Dengan menggunakan parameter MD dengan pendekatan model RE, ditemukan bahwa intervensi VR memberikan dampak yang bersifat tidak bermakna secara statistik terhadap skor APGAR bayi yang dikandung oleh ibu hamil yang menjalani proses persalinan dengan menggunakan VR dibandingkan ibu hamil yang menjalani proses persalinan dengan perawatan standar. Nilai efek gabungan tercatat sebesar 0.45 (95% CI [-0.43, 1.33]; $Z = 1.00$; $P = 0.32$). Variabilitas data yang ditemukan antar-penelitian dihasilkan oleh indeks heterogenitas (I^2) yang bernilai 95%, mengindikasikan tingginya tingkat heterogenitas antara studi-studi yang digunakan untuk mensintesis luaran.

Pembahasan Temuan Utama

Penemuan yang didapatkan dari studi-studi yang disertakan dalam meta-analisis ini



MEDSMOTION 2026

menunjukkan bahwa penggunaan virtual reality pada saat proses persalinan dapat mengurangi tingkat nyeri yang dirasakan oleh pasien secara signifikan, baik pada awal maupun akhir fase aktif. Pada awal fase aktif, efek intervensi VR menurunkan intensitas nyeri secara moderat, namun pada akhir fase aktif, intervensi VR berhasil menurunkan tingkat nyeri yang dialami pasien secara kuat berdasarkan kriteria *effect size* dari Cohen's d. Akan tetapi, tingkat heterogenitas yang ditemukan pada studi yang mengukur nyeri pada awal dan akhir fase aktif mencapai angka masing-masing 82% dan 92%, yang menunjukkan adanya variabilitas yang cukup tinggi pada perlakuan sampel seperti durasi penggunaan VR ataupun media yang digunakan selama intervensi berlangsung.

Secara teoritis, hal ini disebabkan oleh adanya modulasi persepsi nyeri melalui *descending pain modulatory pathway* yang berproyeksi dari korteks frontal, menuju ke *periaqueductal gray*, rostral ventromedial medulla, yang kemudian menghambat transmisi nyeri melalui kornu dorsalis medulla spinalis³¹. Penggunaan VR saat menjalani proses persalinan merupakan distraktor yang dapat mengurangi intensitas nyeri. Hal ini dibuktikan dengan berkurangnya aktivitas dari area otak yang berperan dalam persepsi nyeri, serta meningkatnya aktivasi dari korteks cingulo-frontalis, *periaqueductal gray*, dan *thalamus posterior*³². Hasil ini sesuai dengan penemuan dari studi-studi sebelumnya, yang menunjukkan bahwa penurunan intensitas nyeri ditemukan pada ibu hamil yang menjalani proses persalinan dengan menggunakan VR dibandingkan dengan

sampel yang mengikuti proses persalinan standar^{11,12}.

Pengaruh VR terhadap Tingkat Ansietas Ibu Hamil saat Persalinan

Secara teoritis, VR dapat membantu mengurangi kecemasan melalui mekanisme distraksi kognitif dan imersi multisensorik³³. Paparan visual dan auditori yang nyaman dapat meningkatkan relaksasi serta mengurangi aktivasi sistem saraf simpatis yang berhubungan dengan respons stres dan kecemasan³⁴. Mekanisme ini menjadikan VR sebagai salah satu pendekatan non-farmakologis yang potensial untuk mendukung kenyamanan psikologis ibu selama proses persalinan³⁵.

Meskipun demikian, interpretasi hasil perlu dilakukan secara hati-hati karena pada meta-analisis ini ditemukan heterogenitas yang sangat tinggi ($I^2 = 93\%$). Tingginya heterogenitas menunjukkan adanya variasi substansial antarpemeriksaan yang dapat berasal dari perbedaan karakteristik peserta, usia kehamilan, tingkat kecemasan awal, jenis dan durasi intervensi VR, waktu pemberian intervensi selama persalinan, serta instrumen yang digunakan untuk mengukur kecemasan. Selain itu, ukuran sampel yang relatif kecil pada beberapa penelitian juga dapat berpengaruh.

Walaupun belum menunjukkan signifikansi statistik, besarnya efek yang mendekati kategori sedang hingga besar serta batas atas interval kepercayaan yang hampir tidak melintasi nilai nol menunjukkan adanya potensi manfaat klinis dari penggunaan VR.



MEDSMOTION 2026

Oleh karena itu, VR masih berpeluang menjadi intervensi pendukung yang bermanfaat dalam mengurangi ansietas ibu hamil selama persalinan^{12,36}.

Pengaruh VR pada Tanda Vital Ibu Hamil saat Persalinan dan Kepuasan terhadap Persalinan

Intervensi berbasis VR pada ibu hamil saat persalinan secara teori dapat mengakibatkan perubahan pada sistem saraf otonom melalui penurunan respon stres dan persepsi nyeri³¹. Hal ini dapat berakibat pada penurunan aktivitas simpatis (penurunan denyut jantung dan tekanan darah) dan peningkatan aktivitas parasimpatis (peningkatan variabilitas denyut jantung)³⁷. Pada penelitian ini, hasil dari penggunaan VR pada proses persalinan berefek pada penurunan tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, dan denyut jantung walaupun dengan signifikansi yang berbeda-beda pada masing-masing *outcome*. Hasil tersebut sesuai dengan teori modulasi sistem saraf otonom oleh terapi berbasis VR. Efek tersebut juga ditemukan pada studi-studi lain yang menunjukkan bahwa penggunaan VR selama persalinan berhubungan dengan penurunan denyut jantung dan tekanan darah maternal, yang mencerminkan berkurangnya respons stres fisiologis selama proses persalinan^{38,39}.

Meskipun secara teoritis intervensi berbasis VR dapat menurunkan tekanan darah dan denyut jantung, tetapi pada meta-analisis ini, didapatkan penurunan tekanan darah sistolik tidak signifikan secara tidak statistik. Hal tersebut mungkin disebabkan karena tingginya indeks heterogenitas (I^2) yang bernilai 86%

dibandingkan dengan indeks heterogenitas (I^2) pada tekanan darah diastolik dan denyut jantung yang bernilai 40%. Tingginya indeks heterogenitas menunjukkan tingginya variasi pada studi-studi yang diteliti sehingga dapat menimbulkan efek yang juga bervariasi sehingga dapat menyebabkan hasil yang tidak signifikan.

Temuan selanjutnya pada meta-analisis ini mengindikasikan bahwa adanya intervensi VR dalam proses persalinan mampu meningkatkan kepuasan ibu hamil saat persalinan secara signifikan. Peningkatan kepuasan ibu hamil ini berbanding lurus dengan temuan sebelumnya, yang menunjukkan bahwa intervensi VR berfungsi untuk mengurangi persepsi nyeri yang dialami ibu hamil pada proses persalinan. Meskipun demikian, terdapat indeks heterogenitas yang ekstrem, yang dapat dijelaskan melalui perbedaan skala atau kuesioner yang digunakan untuk mengukur kepuasan ibu pascapersalinan.

Peningkatan kepuasan ibu hamil pasca persalinan ini diduga berkaitan dengan meningkatnya *sense of control* yang dimiliki ibu selama persalinan. Suatu studi menginformasikan bahwa *sense of control* merupakan faktor utama yang berkontribusi terhadap pengalaman melahirkan dan kesejahteraan pascapersalinan ibu⁴⁰. Sebuah studi lain menunjukkan bahwa penggunaan VR merupakan alat yang mampu menggantikan pengalaman fisik yang dialami dengan menciptakan sebuah lingkungan virtual, sehingga VR dapat mengelabui mekanisme pengkodean dari otak dengan menghasilkan sebuah rasa kehadiran dalam



MEDSMOTION 2026

sebuah tubuh virtual dan ruang digital yang mengelilinginya. Hal ini dapat meningkatkan *sense of control* yang dialami ibu selama proses persalinan⁴¹.

Sebaliknya, penggunaan VR menunjukkan tren positif terhadap peningkatan berat bayi lahir dan skor APGAR, namun intervensi ini bersifat tidak signifikan secara statistik. Hasil ini merupakan temuan yang telah diantisipasi dan bersifat sejalan dengan logika klinis.

Secara fisiologis, berat lahir bayi merupakan produk yang dihasilkan dari akumulasi nutrisi dan pertumbuhan janin yang berlangsung secara terus-menerus sepanjang masa gestasi⁴². Intervensi VR merupakan prosedur akut yang hanya diberikan selama proses persalinan berlangsung, sehingga intervensi VR tidak dapat memengaruhi berat lahir janin secara signifikan. Di sisi lain, ketiadaan signifikansi perbedaan skor APGAR antara kelompok intervensi VR dan kelompok kontrol dapat dijelaskan melalui fenomena *ceiling effect* pada pengukuran yang dilakukan. Pada ibu hamil yang menjadi kelompok kontrol, rerata skor APGAR terendah yang dimiliki berkisar di angka 8.76, sedangkan skor maksimal APGAR berada di angka 10. Rentang perbedaan sempit inilah yang menghasilkan kendala dalam pencapaian signifikansi statistik, meskipun secara klinis, kondisi neonatal pada kedua kelompok berada di tingkat optimal.

Keunggulan dan Keterbatasan Penelitian

Meta-analisis ini memiliki beberapa keunggulan. Pertama, seluruh studi yang dimasukkan pada meta-analisis ini adalah studi

RCT yang memiliki tingkat evidensi tertinggi untuk menilai suatu intervensi. Selain itu, dibanding dengan dua meta-analisis sebelumnya, ada tiga studi baru yang dimasukkan ke dalam meta-analisis ini sehingga memunculkan unsur kebaruan dan menciptakan bukti yang lebih terkini.

Keunggulan lainnya yang dimiliki oleh meta-analisis ini adalah dimasukkannya outcome-outcome baru dibanding dengan meta-analisis sebelumnya. Meta-analisis ini tidak hanya menilai pengaruh intervensi berbasis VR pada perubahan persepsi nyeri dan penurunan ansietas pada ibu hamil dalam proses persalinan, tetapi meta-analisis ini juga menilai efeknya terhadap tanda vital ibu, berat lahir bayi dan skor APGAR bayi.

Pengaruh intervensi berbasis VR pada ibu hamil dalam proses persalinan pada persepsi juga dinilai pada awal dan akhir fase aktif persalinan, sedangkan pada meta-analisis sebelumnya hal tersebut hanya menilai persepsi nyeri secara keseluruhan pada proses persalinan.

Meta-analisis ini juga memiliki beberapa keterbatasan. Hasil-hasil yang didapatkan pada meta-analisis ini memiliki heterogenitas yang bervariasi dari tingkat sedang ke tinggi. Hal tersebut mungkin disebabkan karena masih terdapat perbedaan populasi ibu hamil (primipara dan multipara), perbedaan intervensi (jenis VR, durasi penggunaan, frekuensi penggunaan serta media yang ditampilkan), dan instrumen dan metode penilaian luaran yang masih berbeda-beda pada beberapa studi. Dengan demikian,



MEDSMOTION 2026

meta-analisis selanjutnya memerlukan protokol yang lebih terstandarisasi.

Jumlah studi yang sedikit pada berbagai outcome sekunder juga menjadi keterbatasan sehingga dapat memengaruhi ketepatan estimasi efek dan membatasi kekuatan kesimpulan yang dapat ditarik. Oleh karena itu, diperlukan lebih banyak penelitian dengan desain RCT dan ukuran sampel yang lebih besar untuk mengonfirmasi temuan yang diperoleh serta meningkatkan kekuatan bukti terkait efektivitas VR selama persalinan.

Selain itu beberapa studi memiliki nilai risiko bias yang tinggi. Tingginya nilai risiko bias disebabkan karena pada domain *blinding*.

Simpulan

Berdasarkan hasil tinjauan sistematis dan meta-analisis ini, penggunaan *virtual reality* (VR) selama persalinan menunjukkan potensi sebagai intervensi non-farmakologis yang efektif untuk meningkatkan pengalaman persalinan. VR terbukti mampu menurunkan persepsi nyeri secara signifikan pada fase aktif persalinan, menurunkan beberapa parameter fisiologis maternal seperti tekanan darah diastolik dan denyut jantung, serta meningkatkan kepuasan ibu terhadap proses persalinan. Meskipun penurunan tingkat ansietas belum mencapai signifikansi statistik, temuan yang ada menunjukkan kecenderungan manfaat klinis yang menjanjikan. Namun, penggunaan VR tidak memberikan dampak bermakna terhadap luaran neonatal seperti berat badan lahir dan skor APGAR, sehingga mengindikasikan bahwa intervensi ini aman bagi ibu maupun bayi. Secara keseluruhan, VR berpotensi menjadi inovasi teknologi

pendukung dalam pelayanan maternitas yang dapat diintegrasikan sebagai strategi non-farmakologis untuk meningkatkan kenyamanan dan kualitas pengalaman persalinan, meskipun masih diperlukan penelitian lebih lanjut dengan metodologi yang lebih beragam untuk memperkuat bukti yang tersedia.

Daftar Pustaka

1. Frankham LJ, Thorsteinsson EB, Bartik W. Factors associated with birth-related post-traumatic stress disorder symptoms and the subsequent impact of traumatic birth on mother-infant relationship quality. *Behav Sci (Basel)*. 2024;14(9):808.
2. Ettinger S, Powers NJ, Geller PA. Beyond birth trauma: A scoping review on childbirth-related post-traumatic stress disorder and early relational health in the family system. *Int J Gynecol Obstet*. 2024.
3. Maghalian M, Alizadeh-Dibazari Z, Mirghafourvand M. Global prevalence and associated factors of severe fear of childbirth: A systematic review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health*. 2026;29(1).
4. Ratislavová K, Horová J, Marek P. Measuring women's satisfaction with childbirth: A literature review of measurement properties. *Zdr Varst*. 2024;63(2):100–108.
5. Suarez-Easton S, Erez O, Zafran N, Carmeli J, Garmi G, Salim R. Pharmacological and non-pharmacological options for pain relief during labor: An expert review. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(5).
6. Nori W, Kassim MAK, Helmi ZR, Pantazi AC, Brezeanu D, Brezeanu AM, et al. Non-Pharmacological Pain Management in Labor: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2023;12(23):7203. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/23/7203>
7. Sánchez-García JC, Cortés-Martín J, Rodríguez-Blanque R. Preparation for childbirth: Coping with the fear of childbirth. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(4):480.



MEDSMOTION 2026

8. Taheri M, Takian A, Taghizadeh Z, Jafari N, Sarafraz N. Creating a positive perception of childbirth experience: Systematic review and meta-analysis of prenatal and intrapartum interventions. *Reprod Health*. 2018;15(1):73.
9. Mohammed AA, Hazazi ZH, Alhumaidi BN, Alanezi S, Alshammari F, Alobaidly A, et al. Efficacy of non-pharmacological interventions for labor pain reduction: A systematic review and meta-analysis. *Afr J Reprod Health*. 2025;29(10):207–228.
10. Anim-Somuah M, Smyth RM, Cyna AM, Cuthbert A. Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD000331.
11. Teh JJ, Campos F, Koczosi A, Valencia T, Rimmer MP, Al Wattar BH. Effectiveness of virtual reality for pain relief in procedures related to obstetrics and gynaecology: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG*. 2026;133(7):1358–1372.
12. Özer E, Şen YÇ, Canlı S, Güvenç G. Effects of virtual reality interventions on the parameters of normal labor: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Manag Nurs*. 2024;25(1):93–99.
13. Momenyan N, Safaei AA, Hantoushzadeh S. Immersive virtual reality analgesia in un-medicated laboring women (during stage 1 and 2): A randomized controlled trial. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2021;48(1):110–115.
14. Estrella-Juarez F, Requena-Mullor M, Garcia-Gonzalez J, Lopez-Villen A, Alarcon-Rodriguez R. Effect of virtual reality and music therapy on the physiologic parameters of pregnant women and fetuses and on anxiety levels: A randomized controlled trial. *J Midwifery Womens Health*. 2023;68(1):69–77.
15. Büyük M, Bilgin NC. Childbirth journey through virtual reality: Pain, anxiety and birth perception: A randomized controlled trial. *Res Nurs Health*. 2025;48:179–189.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *British Medical Journal* [Internet]. 2021;372(71). Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
17. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366(1):l4898.
18. Review Manager (RevMan) [computer program]. Version 5.4. Copenhagen: The Cochrane Collaboration; 2020. Available from: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/review-manager-revman/download-revman-5>. Accessed 2026 Jun 5.
19. Pratiw IG, Husin F, Ganiem AR, Susiarno H, Arifin A, Wirahkusuma F. The Effect of Virtual Reality on Pain in Primiparity Women [Internet]. *www.openscienceonline.com*. 2017. Available from: <http://www.openscienceonline.com/journal/ijnhs>
20. Ebrahimian A, Roqieh Rahmani Bilandi. Comparisons of the Effects of Watching Virtual Reality Videos and Chewing Gum on the Length of Delivery Stages and Maternal Childbirth Satisfaction: A Randomized Controlled Trial. *DOAJ (DOAJ: Directory of Open Access Journals)*. 2021 Jan 1;
21. Akin B, Yılmaz Kocak M, Küçükaydın Z, Güzel K. The Effect of Showing Images of the Foetus with the Virtual Reality Glass During Labour Process on Labour Pain, Birth Perception and Anxiety. *Journal of Clinical Nursing*. 2021 May 6;
22. Carus EG, Albayrak N, Bildirici HM, Ozmen SG. Immersive virtual reality on childbirth experience for women: a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2022 Apr 23;22(1).
23. Ballıkaya Ç, Bilgin Z. Effect of virtual reality on labor pain, comfort, and satisfaction: A randomized controlled trial. *EXPLORE*. 2026 Jul;22(4):103425.
24. Correia M do CG, Teles CMR da S, Assunção RMPV, Magalhães BM, Fernandes CS. Virtual Reality in Labor Pain Management: A Randomized Controlled Trial. *Pain Management Nursing*. 2026 Mar 1;
25. Mohammadi H, Rasti J, Ebrahimi E. Virtual Reality, Fear of Pain and Labor Pain Intensity: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology and Pain Medicine*. 2023 Feb 6;13(1).
26. Gur EY, Apay SE. The effect of cognitive behavioral techniques using virtual reality on birth pain: a randomized controlled trial. *Midwifery*. 2020 Sep;102856.



MEDSMOTION 2026

27. Massov L, Robinson B, Rodriguez-Ramirez E, Maude R. Virtual reality is beneficial in decreasing pain in labouring women: A preliminary study. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2022 Jul 25;
28. Sunay Z, Uçar T. The effects of game-based virtual reality application on labor pain and childbirth satisfaction in primiparous pregnant women: A randomized controlled study. *Health Care for Women International*. 2025 Jun 27;46(7):741–60.
29. Nidhi Mahalan, Smitha MV. Effect of audio-visual therapy on pain and anxiety in labor: A randomized controlled trial. *European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology: X* [Internet]. 2023 Dec 1;20:100240–0. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590161323000650?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=a06ff931c9cdf936
30. Wong MS, Spiegel BMR, Gregory KD. Virtual Reality Reduces Pain in Laboring Women: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Perinatology*. 2020 Jun 2;
31. Powers JM, Koning E, Ioachim G, Stroman PW. Pain is what you think: Functional magnetic resonance imaging evidence toward a cognitive and affective approach for pain research. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2024;5:1519628.
32. Valet M, Sprenger T, Boecker H, Willoch F, Rummeny E, Conrad B, et al. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain—an fMRI analysis. *Pain*. 2004;109(3):399–408.
33. Powers JM, Koning E, Ioachim G, Stroman PW. Pain is what you think: functional magnetic resonance imaging evidence toward a cognitive and affective approach for pain research. *Frontiers in Pain Research*. 2024 Dec 10;5.
34. Modernell LM, Faillenot I, Garcia-Larrea L, Fauchon C. The multifaceted neural architecture of pain modulation by emotion and cognition: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2026 Apr;
35. Kyei GK, Kyei EF, Ansong R. The Efficacy and Patient Experience of Virtual Reality in Labor: An Integrative Review of Pain and Anxiety Management. *Pain Management Nursing*. 2024 Sep;
36. Xu N, Chen S, Liu Y, Jing Y, Gu P. The Effects of Virtual Reality in Maternal Delivery: Systematic Review and Meta-analysis. *JMIR Serious Games*. 2022 Nov 23;10(4):e36695.
37. Robbmond LM, Noordzij ML, van Driel CMG, Veling W. Physiological Responses to Virtual Reality-Based Stress Regulation and Relaxation Interventions: A Systematic Review. *Stress and Health*. 2026 Mar 14;42(2).
38. Kobayashi H, Song C, Ikei H, Park BJ, Lee J, Kagawa T, et al. Forest Walking Affects Autonomic Nervous Activity: A Population-Based Study. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2019 Dec 8];6. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2018.00278/full>
39. Payne M, Delphinus E. The most natural of natural therapies: A review of the health benefits derived from Shinrin-Yoku (Forest Bathing). *Advances in Integrative Medicine*. 2019 May;6:S109–10.
40. Topçu TY, Aydın R, Aktaş S. Investigating Maternal Perception of Control and Support in the Postpartum Period and Influencing Factors in Childbirth: A Multiple Linear Regression Analysis Model. *Nursing Open*. 2025 Jan 1;12(1).
41. Riva G, Wiederhold BK, Mantovani F. Neuroscience of virtual reality: from virtual exposure to embodied medicine. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. 2019;22(1):82-96. doi:10.1089/cyber.2017.29099.gri.
42. Embryogenesis and fetal development. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Dashe JS, Hoffman BL, Spong CY, Casey BM, editors. *Williams Obstetrics*. 26th ed. New York (NY): McGraw Hill; 2022. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2977§ionid=250337469>. Accessed 2026 Jun 5.



MEDSMOTION 2026

Lampiran 1. *Framework* PICO, Inklusi, dan Eksklusi

PICO

Patient	Wanita hamil yang akan menjalani persalinan atau sedang dalam proses persalinan (kala I – II), baik primipara maupun multipara.
Intervention	Penggunaan <i>virtual reality</i> (VR), <i>immersive</i> VR, <i>non-immersive</i> VR, VR <i>headset</i> , VR-based <i>distraction</i> selama persalinan.
Comparison	Perawatan standar, perawatan rutin, atau tanpa intervensi.
Outcome	Primer: Rasa nyeri saat proses persalinan dan ansietas. Sekunder: Tanda vital ibu, kepuasan ibu, tanda vital bayi, berat badan bayi, dan skor APGAR bayi.

	Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi
P	Wanita hamil yang akan menjalani persalinan atau sedang dalam proses persalinan (kala I – II), baik primipara maupun multipara.	1. Studi yang tersedia tidak dalam bentuk teks lengkap. 2. Studi yang tersedia dalam bahasa selain bahasa Inggris dan Indonesia. 3. Studi dilakukan pada hewan, <i>in vitro</i>, atau non-manusia. 4. Studi yang tersedia dalam bentuk laporan kasus, seri kasus, protokol penelitian, ataupun tinjauan pustaka.
I	<i>Virtual reality</i> (VR), <i>immersive</i> VR, <i>non-immersive</i> VR, VR <i>headset</i> , VR-based <i>distraction</i> selama persalinan.	
C	Perawatan standar, perawatan rutin, atau tanpa intervensi.	
O	Primer: Nyeri saat proses persalinan dan ansietas. Sekunder: Tanda vital ibu, kepuasan ibu, tanda vital bayi, berat badan bayi, dan skor APGAR bayi.	
S	<i>Randomized Controlled Trial</i>	



MEDSMOTION 2026

Lampiran 2. Strategi Pencarian Studi

No	Database	Search Term/Sitasi	Date Run	Hit
1	Pubmed	("Pregnancy"[Mesh] OR "Labor, Obstetric"[Mesh] OR pregnan*[tiab] OR childbirth[tiab] OR labor[tiab] OR labour[tiab] OR parturient[tiab]) AND ("Virtual Reality"[Mesh] OR "virtual reality"[tiab] OR VR[tiab] OR "immersive technology"[tiab] OR "virtual environment*" [tiab]) AND ("Fear"[Mesh] OR "Anxiety"[Mesh] OR "fear of childbirth"[tiab] OR tokophobia[tiab] OR labour anxiety[tiab] OR labor anxiety[tiab] OR "childbirth anxiety"[tiab] OR anxiety[tiab] OR fear[tiab])	Wednesday, 28th May 2026, 14 : 50 : 06	84
2	SpringerNature	("virtual reality") AND (pregnant women OR childbirth OR labor) AND ("fear of childbirth" OR tokophobia OR "childbirth anxiety")	Wednesday, 28th May 2026, 14 : 55 : 13	18
3	bioRxiv	("virtual reality" OR VR) AND (pregnancy OR childbirth OR labor) AND (anxiety OR fear OR tokophobia)	Wednesday, 28th May 2026, 14 : 56 : 52	5
4	medRxiv	("virtual reality" OR VR) AND (pregnancy OR childbirth OR labor OR labour) AND ("fear of childbirth" OR tokophobia OR anxiety)	Wednesday, 28th May 2026, 15 : 06 : 20	7
5	SSRN	"virtual reality" AND "labor pain"	Wednesday, 28th May 2026, 17 : 10 : 02	75



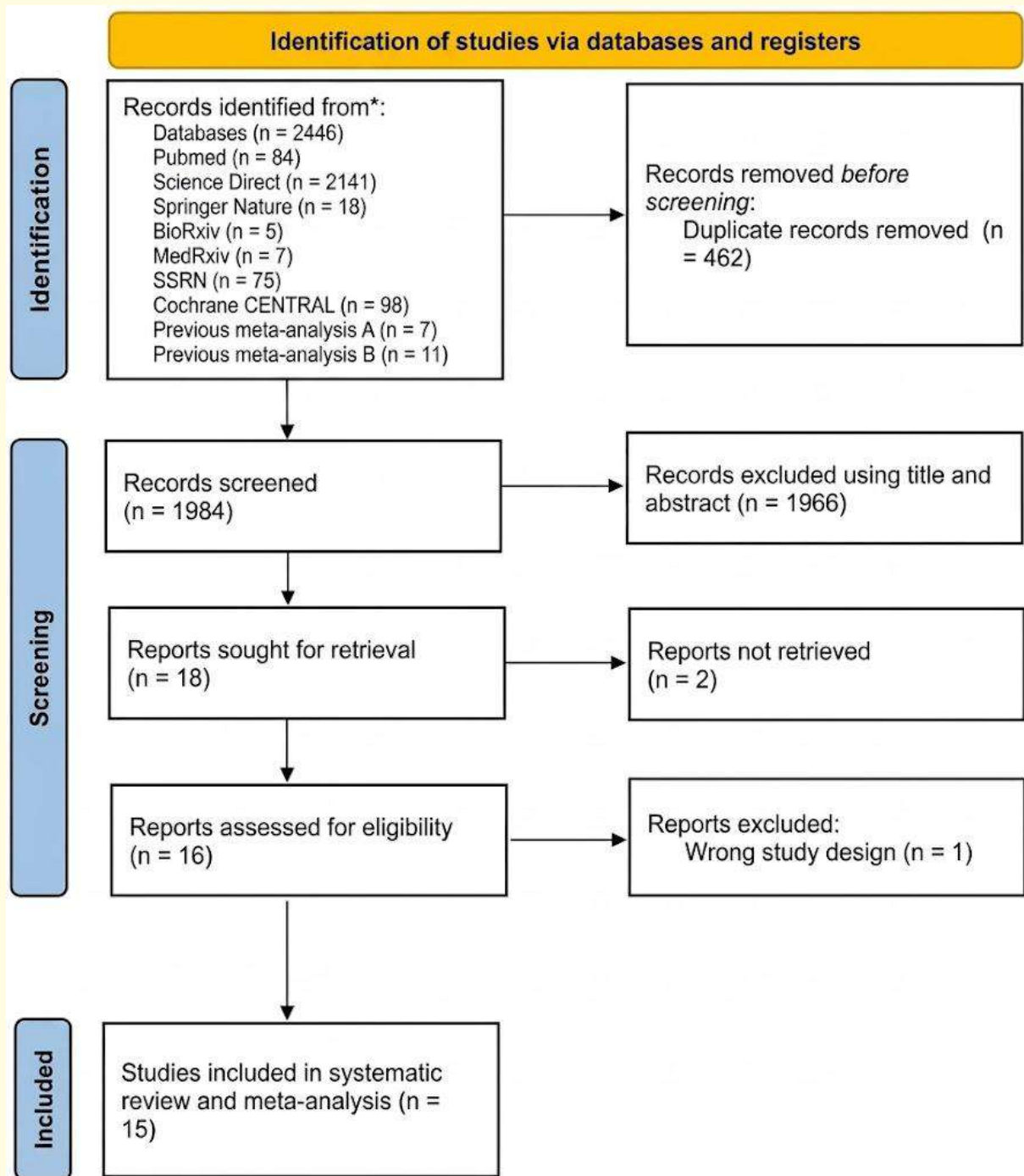
MEDSMOTION 2026

6	Cochrane	([mh "Virtual Reality"] OR "virtual reality":ti,ab,kw OR VR:ti,ab,kw OR "digital distraction":ti,ab,kw) AND ([mh "Labor Pain"] OR [mh "Delivery, Obstetric"] OR "labor pain":ti,ab,kw OR childbirth:ti,ab,kw OR parturition:ti,ab,kw)	Wednesday, 28th May 2026, 15 : 55 : 30	98
7	ScienceDirect	("virtual reality" OR VR) AND (pregnancy OR childbirth) AND (tokophobia OR anxiety OR fear)	Wednesday, 28th May 2026, 16 : 01: 28	2141
8	Meta-Analysis Sebelumnya Ozer et al. (2023)	Özer E, Şen YÇ, Canlı S, Güvenç G. Effects of Virtual Reality Interventions on the Parameters of Normal Labor: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. A Meta-Analysis of Virtual Reality Interventions on the Parameters of Normal Labor. Pain Management Nursing. 2024 Feb 1;25(1):93–9. doi:10.1016/j.pmn.2023.09.012 PubMed PMID: 37880013.	Saturday, 30th May 2026, 14:13:03	7
9	Meta-Analysis Sebelumnya Teh et al. (2026)	Teh JJ, Campos F, Koczowski A, Valencia T, Rimmer MP, Al Wattar BH. Effectiveness of Virtual Reality for Pain Relief in Procedures Related to Obstetrics and Gynaecology: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2026 Jun 1;133(7):1358–72. doi:10.1111/1471-0528.70194	Saturday, 30th May 2026, 14:14:57	11



MEDSMOTION 2026

Lampiran 3. Diagram Alur PRISMA 2020 untuk Identifikasi, Penyaringan, dan Inklusi Studi



Lampiran 4. Deskripsi Karakteristik Klinis Sampel

No	Study Characteristics													
	Authors (Year)	Title	Country	Study Setting	Study Design	Intervention	Virtual Reality Technique	Control	Sample Characteristic	Sample Size Intervention Group (N)	Sample Size Control Group (N)	Age of Intervention Group (Mean±SD)	Age of Control Group (Mean±SD)	Overall Age of Sample (Mean±SD)
5	Carus et al. (2022)	Immersive Virtual Reality on Childbirth Experience for Women: A Randomized Controlled Trial	Turki	Aciabadem Mehmet Ali Aydinlar University	RCT	Virtual Reality (Immersive)	We used an Oculus Quest All-in-one VR Gaming Headset (128 GB) VR system. We used an Oculus Quest All-in-one VR Gaming Headset (128 GB) VR system. Cards printed out from the screenshots of the Nature Treks application representing these novel immersion options were provided to the patients to help them pick up their preferred environment in advance.	No Intervention	Women were eligible if they were 18–42 years old, 37–41 weeks gestation, with a singleton, vertex pregnancy, presenting in labor, and were candidates for vaginal birth with no known risk factors.	26	26	31.0 ± 2.6	31.8 ± 3.6	NR
6	Balhiciya et al. (2026)	Effect of Virtual Reality on Labor Pain, Comfort, and Satisfaction: A Randomized Controlled Trial	Turki	Sultanbeyli State Hospital	RCT	Virtual Reality	The intervention was conducted using an Oculus Quest 2 (128 GB) VR headset, offering a resolution of 1832 × 1920 pixels per eye, a refresh rate of 72–120 Hz, and an approximate 90° field of view (FOV). Auditory stimuli were delivered via the headset's integrated spatial audio system. For infection control, the device was disinfected with alcohol-based wipes before each use, and participants were provided with single-use hygienic face covers. Nature Treks VR (GreenerGames Ltd., UK) was used as the VR content. The intervention was structured in accordance with ethical principles and included visual (nature landscapes) and auditory (relaxing music and ambient sounds) stimuli recommended in the literature. To optimize distraction and relaxation, participants were allowed to choose among nature, sea, or forest environments.	No Intervention / Standard Institutional labor care	multiparous women aged 18–35 years, with a gestational age of 37–42 weeks, a singleton fetus in cephalic presentation, and planning a vaginal delivery. Participants were required to have no pregnancy- or labor-related complications, be able to read, write, and understand Turkish, and provide written informed consent.	40	40	28.18 ± 4.25	27.55 ± 3.43	NR
7	Correia et al. (2026)	Virtual Reality in Labor Pain Management: A Randomized Controlled Trial	Portugal	Local Health Unit in Northern Portugal	RCT	Virtual Reality	In this study, we chose to use Digital Sedation™ (Sedakit™), a non-pharmacological therapeutic intervention designed to reduce patient pain and anxiety before, during, and after clinical procedures. This intervention is based on the use of a medical device (Oncomfort), which includes a headset and headphones that deliver immersive auditory and visual experiences, helping to shield pregnant women from environmental stimuli. The Oncomfort Virtual Reality technology is user-friendly, portable, and implemented throughout the clinical procedure.	No Intervention	Aging 18 years or older, between 37–41 weeks of gestation, with a singleton pregnancy, cephalic fetal presentation, reporting a pain level between 4–7 on the VAS scale, and haven't received any form of pharmacological or epidural analgesia.	32	29	31.20 ± 5.385	30.48 ± 4.91	NR

No	Study Characteristics													
	Authors (Year)	Title	Country	Study Setting	Study Design	Intervention	Virtual Reality Technique	Control	Sample Characteristic	Sample Size Intervention Group (N)	Sample Size Control Group (N)	Age of Intervention Group (Mean±SD)	Age of Control Group (Mean±SD)	Overall Age of Sample (Mean±SD)
8	Estrella-Juarez et al. (2022)	Effect of Virtual Reality and Music Therapy on Physiological Parameters of Pregnant Women and Fetuses and Anxiety Levels: A Randomized Controlled Trial	Spain	Rafael Méndez de Lorca Hospital (Murcia, Spain)	RCT	1) Virtual Reality	The pregnant women who were in the VR intervention group were given next three-dimensional (3D) glasses, which had adjustable straps to fit their heads properly to provide greater comfort and the ability to adjust the focus and distance to optimize the image quality. To use the glasses, a compatible smartphone needed to be inserted into the front part of the glasses, allowing the participant to see 360° images. The pregnant women in the VR intervention group were shown images of the ocean floor with relaxing sounds that accompanied the 3D images, which allowed them to disconnect through a combination of seeing and hearing a relaxing setting during both the NST procedure and in the first stage of labor.	No Intervention	Full-term pregnancy and low-risk pregnancy, nulliparity with a singleton pregnancy with no known fetal abnormality, no use of assisted reproductive technology, no perinatal complications, and no exposure to drugs or medications not prescribed by their gynecologist during pregnancy.	I ₁ : 124	115	I ₁ : 31.10 ± 4.52	31.6 ± 5.16	31.66 ± 4.75
						2) Music Therapy				I ₁ : 104		I ₁ : 32.38 ± 4.51		
9	Mohammadi et al. (2023)	Virtual Reality, Fear of Pain and Labor Pain Intensity: A Randomized Controlled Trial	Iran	School of Nursing and Midwifery & Rehabilitation, Tehran University of Medical Sciences (Tehran, Iran)	RCT	Virtual Reality	We used Samsung Gear VR Headset streaming a game containing a pleasant sound (flow of water) simulating seashore. In the virtual environment of the game, the woman felt herself in a boat floating on water, and at the same time, heard the pleasant sound of water. As soon as the game started, with eye movements into the sky, the woman chose the items related to the baby from the objects that were seen. If the choice was correct, the sound of the baby laughing was heard, when she could enter another level. Before the intervention, the device's instructions were explained to the participants.	No Intervention / Standard Care	Primiparous women who were on documented labor based on cervical examination and regular uterine contractions. Other main criteria were age between 18 and 42 years, gestational age of 37 to 41 weeks, having a singleton pregnancy with vertex presentation, and having no history of chronic medical conditions or pregnancy complications.	65	65	Age was reported categorically and mean ± SD was not available		NR
10	Gur and Apay (2020)	The Effect of Cognitive Behavioral Techniques Using Virtual Reality on Birth Pain: A Randomized Controlled Trial	Turkey	Gynecology hospital in Erzurum, Eastern Anatolia, Turkey	RCT	1) Videos of newborn with classical music	Watched videos of newborn photograph	No Intervention	Patients not having visual or auditory impairment, admitted to the delivery room for vaginal delivery, term pregnancy, active phase of labor, no obstetric risks, not receiving oxytocin, and carrying a live fetus.	I ₁ : 54	54	I ₁ : 25.61 ± 5.14	26.39 ± 4.32	NR
						2) Videos of newborn photograph				I ₁ : 55		I ₁ : 25.89 ± 4.29		
						3) Introductory film of Turkey				I ₁ : 55		I ₁ : 25.36 ± 4.54		
						4) Classical Music				I ₁ : 55		I ₁ : 27.65 ± 6.36		
11	Massov et al (2023)	Virtual Reality Is Beneficial in Decreasing Pain in Labouring Women: A Preliminary Study	New Zealand	Victoria University, Wellington, New Zealand	RCT (Preliminary study)	1) Immersive virtual reality (VR) dengan Oculus Go headset (wireless, consumer-ready VR device)	Immersive VR distraction therapy using Oculus Go headset with Ocean Rift underwater simulation (dolphin environment), breathing sounds, and classical music during active labour	No Virtual Reality (No VR) exposure during active labour	Fourteen labouring women (57.1% primiparous, 42.8% multiparous) aged predominantly 25–34 years, ≥35 weeks gestation, in active labour without pharmacological analgesia	7	7	Age was reported categorically and mean ± SD was not available		NR
						2) Ocean Rift scuba diving simulation, menampilkan lumba-lumba yang bermain di lingkungan bawah laut 3D								

No	Study Characteristics													
	Authors (Year)	Title	Country	Study Setting	Study Design	Intervention	Virtual Reality Technique	Control	Sample Characteristic	Sample Size Intervention Group (N)	Sample Size Control Group (N)	Age of Intervention Group (Mean±SD)	Age of Control Group (Mean±SD)	Overall Age of Sample (Mean±SD)
12	Sunay and Uçar (2025)	The Effects of Game-Based Virtual Reality Application on Labor Pain and Childbirth Satisfaction in Primiparous Pregnant Women: A Randomized Controlled Study	Turkey	City hospital in Elazığ, Eastern Türkiye	RCT	Virtual Reality	The games used in this study were designed by the researchers. The VR games included: Balloon Inflate I and II: Breathing exercises visualized as inflating balloons, Balloon Popping: Squatting exercises to pop balloons, Gold Collecting: Swinging movements to collect objects, and Relaxation Exercises: Viewing calming nature scenes with soothing music.	No Intervention / Standard Care	Women being able to communicate verbally, being between 37-42 weeks of pregnancy, having a singleton, live fetus in the vertex position, being in the latent phase (cervix dilatation<4 cm) at admission.	60	60	25.41 ± 4.91	21.75 ± 4.51	NR
13	Mahalan & Smitha (2023)	Effect of Audio-Visual Therapy on Pain and Anxiety in Labor: A Randomized Controlled Trial	India	Observation room of the labor theatre of a District secondary-level health facility, Khorda District, Odisha, India.	RCT	Audio-visual therapy using Virtual Reality (VR)	Procus ONE VR Headset with 40mm Lenses, Samsung Galaxy J7 Prime 2, with Samsung wired headset showing pictures of mothers with their newborn babies after obtaining their written consent with Raga Desi Todi music playing on the background	Routine labor care without VR	Primiparous women admitted to the delivery room, with a term singleton pregnancy, coming in the active phase of labor, had no obstetric risk, and did not receive any analgesia.	37	37	23.08 ± 3.84	23.49 ± 3.66	NR
14	Wong et al. (2020)	Virtual Reality Reduces Pain in Laboring Women: A Randomized Controlled Trial	United States	N/A	RCT	Virtual Reality	Imagery of a blossoming tree, ocean waves, and crackling campfire accompanied by meditative auditory guidance specific to pregnancy and laboring women.	No Intervention	All pregnant women who were nulliparous, term, having contractions at least every 5 minutes for the preceding 30 minutes, with pain score of 4 to 7 on the visual analogue scale, aged not less than 18 years old, english speaking, and able to give informed consent.	21	19	31.6 ± 5.6	32.5 ± 3.6	NR
15	Boyuk & Bilgin (2025)	Childbirth Journey Through Virtual Reality: Pain, Anxiety and Birth Perception: A Randomized Controlled Trial	Turkey	Maternity ward of a hospital	RCT	Virtual Reality (VR) during active and transition phases of labor	Oculus Go VR headset displaying immersive nature videos (snow, forest, rainforest, beach scenes) accompanied by music; 20 min during active phase (4 cm dilatation) and 10 min during transition phase (7 cm dilatation)	Routine labor care without VR	Primiparous women aged 18-35 years, singleton pregnancy, 37-42 weeks gestation, planned vaginal delivery, cephalic presentation, no labor induction, no epidural anesthesia, no visual/hearing impairment	30	30	25.43 ± 3.43	26.10 ± 4.27	25.76 ± 3.85

MEDSMOTION 2026

Lampiran 5. *Traffic Light dan Summary Plot Cochrane Risk-of-Bias 2 tool for Randomized Controlled Trials serta Funnel Plot*

Study	Risk of bias					
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Pratiw et al. (2017)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Ebrahimian et al. (2022)	Low	Low	Low	High	Low	High
Akin et al. (2021)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Momenyan et al. (2021)	Low	Low	High	High	Low	High
Carus et al. (2022)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Balkaya & Bilgin (2026)	Low	Low	Low	High	Low	High
Correia et al. (2026)	High	Low	Low	High	Low	High
Estrella-Juarez et al. (2023)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Mohammadi et al. (2023)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Gür & Apay (2020)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Massov et al. (2023)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Sunay & Uçar (2025)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Mahalan & Smitha (2023)	Low	Low	Low	High	Low	High
Wong et al. (2020)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Boyuk & Bilgin (2025)	Low	Low	Low	High	Low	High

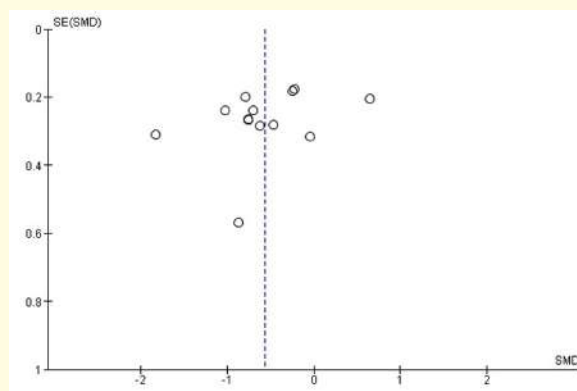
D1: Bias arising from the randomization process
 D2: Bias due to deviations from intended interventions
 D3: Bias due to missing outcome data
 D4: Bias in measurement of the outcome
 D5: Bias in selection of the reported result

Judgement
 High (Red)
 Unclear (Yellow)
 Low (Green)

a. *Traffic light plot*



b. *Summary plot*



c. *Funnel plot*

AD6PG 2026

**AMSA District 6
Project & Gathering**



Public Poster

**Yang Indah Tak Selalu
AMAN! Waspada
Bahaya Tersembunyi
dengan Perlindungan
KULIT**

**Nabila Fadhilah Hasyan
Zoelfa Ulya Hasbi
Siti Aura Ramadhani**

Yang Indah Tak Selalu **AMANI!**

Waspada Bahaya Tersembunyi dengan Perlindungan

Scan For More!



KULIT

TAHUKAH KAMU?

Mikroplastik dan polutan kimia di laut tercemar dapat menembus kulit saat berenang atau mandi di pantai. Paparan ini bisa menyebabkan iritasi, dermatitis, penuaan dini, hingga meningkatkan risiko kanker kulit akibat stres oksidatif. Dalam jangka panjang, kondisi kulit seperti eksim dan psoriasis juga dapat memburuk.

ANCAMAN TERSEMBUNYI

Laut di Indonesia mengandung mikroplastik yang dapat menempel dan menembus kulit saat beraktivitas di laut. Partikel kecil dapat memicu stres oksidatif dan peradangan pada sel kulit. Dalam kondisi lembap, bahan kimia toksik lebih mudah terserap, sehingga meningkatkan risiko iritasi, kemerahan, dan gatal akibat zat seperti BPA dan phthalates.

Waspada Terlihat **AMANI!**

- A** Alergi & iritasi (kemerahan, gatal)
- M** Masalah kulit (dermatitis kontak)
- A** Aging dini (penuaan akibat stres oksidatif)
- N** Neoplasma (risiko kanker kulit jangka panjang)



Siapa yang Beresiko?



Lindungi Dengan

KULIT

K

Kurangi kontak dengan air tercemar



U

Upayakan penggunaan sunscreen



L

Lindungi luka terbuka



I

Istirahatkan dan bersihkan kulit



T

Terapkan pelembap setelahnya

