

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 4/2020

ANALISA BATU GINJAL DENGAN METODE *FOURIER TRANSFORM INFRA RED* (FTIR)

PENDAHULUAN

Epidemiologi batu ginjal terus berkembang seiring berjalannya waktu. Prevalensi batu ginjal di dunia berkisar 7-13%, sementara di Asia sendiri berkisar antara 1-19%. Terdapat banyak faktor yang menyebabkan prevalensi batu ginjal meningkat, diantaranya jenis kelamin, usia, ras dan lokasi geografis pasien. Prevalensi tertinggi di Asia terdapat di Asia Barat, Asia Selatan, dan Asia Tenggara, di mana area tersebut termasuk ke dalam sabuk batu ginjal dunia yaitu negara-negara yang mempunyai prevalensi kejadian batu ginjal tinggi. Risiko terjadinya kekambuhan (rekuren) batu ginjal yaitu 50% pada 5 tahun pertama dan 75% pada 10 tahun setelah terjadi batu ginjal yang pertama. Pemahaman epidemiologi diperlukan untuk memahami sejauh mana faktor etiologis yang dapat dimodifikasi bertanggung jawab terhadap pembentukan batu. Oleh karena itu, mengetahui komposisi batu ginjal sangat diperlukan untuk mengetahui etiologi sehingga dapat mencegah keterulangan dari pembentukan batu ginjal (1).

PENTINGNYA MENGETAHUI KOMPOSISI BATU GINJAL

Komposisi batu ginjal merupakan informasi penting dalam menentukan etiologi pembentukan batu, dan memperkirakan lingkungan di mana batu tersebut terbentuk. Selain itu, informasi komposisi batu ginjal ini juga sangat penting untuk mengelola penyakit batu ginjal, terutama untuk pencegahan terbentuknya batu yang berulang. Pada umumnya, sekitar 95% batu ginjal merupakan kristal, dengan hanya sekitar 5% berupa komponen organik (matriks atau protein) (2). Komposisi batu dapat terdiri dari kristal tunggal hingga campuran senyawa kristal yang berbeda. Berbagai macam bentuk batu ginjal yang sering terjadi dapat dilihat dalam tabel 1 (3).

Tingginya insiden kekambuhan menunjukkan bahwa tindakan metafilaksis setelah pengangkatan batu masih belum memadai. Pasien yang berisiko tinggi mengalami pembentukan batu yang berulang adalah mereka yang menderita batu infeksi, asam urat, urat (yaitu *monoammonium urate*, *monopotassium urate* dan *monosodium urate monohydrate*), *brushite* dan batu yang ditentukan karena faktor genetik (seperti sistin, 2,8-dihidroksiadenin, dan batu *xanthine*). Tergantung pada faktor-faktor risiko yang berbeda, penyakit batu kalsium oksalat juga ditandai dengan frekuensi kekambuhan yang tinggi (2).

Tabel 1. Bentuk senyawa penyusun batu ginjal (3)

Nama Kimia	Nama Mineral	Formula Kimia
Calcium oxalate monohydrate	Whewellite	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Calcium oxalate dihydrate	Wheddelite	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Basic calcium phosphate	Apatite	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
Calcium hydroxyl phosphate	apatite	$\text{Ca}_5(\text{PO}_3)_3(\text{OH})$
Carbonite b-tricalcium phosphate	Whitlockite	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Carbonate apatite phosphate	Dahllite	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$
Calcium hydrogen phosphate	Brushite	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Calcium carbonate	Aragonite	CaCO_3
Octacalcium phosphate		$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
Uric acid	Uricite	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$
Uric acid dihydrate	Uricite	$\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Ammonium urate		$\text{NH}_4\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3$
Sodium acid urate monohydrate		$\text{NaC}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Magnesium ammonium phosphate	Struvite	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
Magnesium acid phosphate trihydrate	Newberyite	$\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
Magnesium ammonium phosphate monohydrate	Dittmarite	$\text{MgNH}_4(\text{PO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$
Cystine		$[\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}]_2$
Xanthine		
2,8-Dihydroxyadenine		
Proteins		
Cholesterol		
Calcite		
Potassium urate		
Trimagnesium phosphate		
Melamine		
Matrix		
Drug stones (Active compounds)		
Foreign body calculi		

METODE ANALISIS BATU GINJAL

Dalam rangka mengetahui tentang pembentukan batu ginjal, sangat penting untuk dapat mengidentifikasi variasi dalam komposisi batu. Semua jenis batu ginjal harus dapat di analisis untuk menentukan komposisi kristalnya, distribusi unsur, dan khususnya, bentuk hidrat yang berbeda, asam urat dan turunan purin dari beberapa kalsium fosfat. Analisis batu ginjal sangat penting untuk menentukan terapi dan metafilaksis dari batu yang mungkin tersisa untuk kemungkinan berulang. Analisis batu ginjal yang tepat adalah persyaratan dasar untuk metafilaksis yang efektif (4).

Saat ini teknik-teknik yang digunakan untuk analisis batu ginjal meliputi: (A) analisis kimia, (B) termogravimetri, (C) mikroskop polarisasi, (D) Pemindaian mikroskop elektron (SEM), (E) Metode Kristalografi *X-Ray Diffraction* (XRD) dan (F) *Fourier Transform Infra Red* (FTIR). Namun demikian terdapat 3 teknik yang paling umum digunakan untuk analisis batu ginjal yaitu (4):

A. Analisis Kimia

Teknik kimia adalah salah satu pendekatan yang paling banyak digunakan untuk analisis batu ginjal. Namun, teknik ini hanya dapat menentukan keberadaan ion individu dan radikal, tidak membedakan campuran. Analisis kimia dapat meningkatkan

kinerja teknik kimia dengan menggunakan pendekatan kimia basah kuantitatif di mana metode ini biasa digunakan pada analisis kimia darah dan urin untuk larutan batu (4).

Metode kimia basah sebenarnya merupakan metode yang sensitif, tetapi metode ini hanya dapat mengidentifikasi komponen batu ginjal sebagai radikal dan ion. Akibatnya, berbagai polimorf garam kalsium oksalat, apatit dan asam urat tidak dapat dibedakan. Analisis kimia hanya dapat mendeteksi kalsium dan oksalat secara terpisah dan tidak membedakan jenis kristal. Mengidentifikasi bentuk kristal sangat berguna untuk perencanaan terapi; misalnya, kalsium oksalat dihidrat dikaitkan dengan hiperkalsiuria, sedangkan kalsium oksalat monohidrat lebih erat kaitannya dengan hiperoksaluria. Dengan demikian, penggunaan metode ini secara tunggal tentunya tidak banyak memberikan informasi terkait dengan etiologi terbentuknya batu ginjal, dan berpotensi menyebabkan kesalahan dalam pengobatan dan upaya pencegahan, pada akhirnya potensi keterulangan kejadian batu ginjal akan signifikan meningkat (4).

B. Metode Kristalografi *X-Ray Diffraction* (XRD)

Aplikasi teknologi XRD untuk mengkarakterisasi dan mengidentifikasi batu ginjal, pertama kali dieksplorasi oleh Prien dan Frondel pada tahun 1947. 15 tahun kemudian Herring melaporkan menggunakan teknik ini untuk mempelajari 10.000 batu ginjal. Kelebihan teknologi XRD adalah dapat

digunakan untuk menentukan tingkat proporsional komponen kristal tertentu yang bertanggung jawab untuk pembentukan batu ginjal. Selain itu, XRD menghadirkan alat yang terorganisir dengan baik dan dapat diandalkan untuk analisis batu ginjal, XRD dikombinasikan dengan metode optik kristal telah digunakan untuk menganalisis bagian inti dan cangkang dari batu ginjal. Meskipun XRD dianggap sebagai baku emas dalam identifikasi kristal, metode ini memiliki beberapa kelemahan untuk penggunaan rutin, yaitu jumlah sampel yang diperlukan, jumlah waktu yang dibutuhkan untuk mengumpulkan data difraksi yang memadai, dan memerlukan staf teknis yang sangat terlatih. Selain itu, metode ini tidak dapat dengan mudah mendefinisikan senyawa organik dan obat-obatan. Dalam hal ini, struktur kristal harus ditentukan terlebih dahulu untuk obat dan semua metabolitnya (4).

C. *Fourier Transform Infra Red (FTIR)*

Spektrum inframerah berasal dari gerakan getaran molekul. Frekuensi getaran tersebut menjadi semacam sidik jari dari suatu senyawa. Sifat ini digunakan untuk mengkaraktirasi senyawa organik dan anorganik yang ada dalam batu ginjal. Intensitas frekuensi pada panjang gelombang tertentu sebanding dengan konsentrasi senyawa, oleh karena itu dapat memperkirakan jumlah komposisi penyusun batu ginjal secara kuantitatif dengan menggunakan spektroskopi infra merah. Spektroskopi FTIR menghasilkan informasi yang tidak ambigu tentang komposisi batu, baik untuk zat utama dan elemen, yang penting untuk memandu terapi (5).

Dari sudut pandang medis, analisis kuantitatif masing-masing komponen mineral batu ginjal dan distribusi spasialnya memberikan informasi yang sangat penting dalam hal menentukan asal batu atau penyebabnya dan pengobatannya. Bazin, *et al.* (2012) menganalisis batu ginjal yang sangat besar (diameter sekitar 18 mm) dan menentukan distribusi spasial dari fase kimia dari inti ke permukaannya. Analisis ini sukses memberikan informasi kronologis dari berbagai kelainan yang berbeda. Para penulis ini menemukan bahwa inti dari batu ginjal terdiri dari amonium urat yang disebabkan oleh diare, dimana dengan spektroskopi FTIR ditemukan adanya *whewellite*. Mereka juga menemukan bahwa permukaan batu ginjal terdiri dari campuran apatit berkarbonasi dan *weddellite* terkait dengan hiperkalsururia yang berasal dari makanan. Menggunakan spektroskopi FTIR, Bhatt dan Paul (2008) menemukan bahwa kalsium oksalat adalah konstituen yang paling umum pada fase hidroksil dan karbon apatit. FTIR merupakan metode terpilih untuk dilakukan di klinik (4).

PERBANDINGAN METODE PEMERIKSAAN BATU GINJAL

Pedoman *Urolithiasis* dari *European Association of Urology* pada tahun 2013 sudah tidak merekomendasikan penggunaan metode analisa kimia dan hanya merekomendasikan penggunaan FTIR dan XRD untuk analisis batu ginjal. Hal ini dikarenakan metode kimia yang memiliki ketidakakuratan

6,5-94% dalam mendeteksi komponen batu ginjal. Metode kimia masih digunakan di laboratorium klinis untuk analisis batu karena kesederhanaan dan kemudahan analisisnya yang tidak melibatkan peralatan khusus yang mahal. Namun, analisa kimia ini hanya memberi petunjuk kasar tentang terjadinya berbagai unsur dalam jenis batu campuran. Kerugian dari metode kimia adalah subjektivitas dalam interpretasi hasil, yang dapat melewatkan bahan langka dan tidak dikenal, dan persyaratan untuk setidaknya 10-15 mg bahan, yang menjadikan masalah saat memproses batu kecil. Untuk jenis dan campuran komposisi batu ginjal yang banyak, metode kimia basah hanya dapat mengidentifikasi keberadaan ion individu dan radikal dari pada bentuk senyawanya. Selain itu, dengan penggunaan metode ini, diferensiasi antara kristal kalsium oksalat dan subtiipe asam urat tidak dapat dilakukan (6).

XRD saat ini dianggap sebagai metode baku emas untuk pemeriksaan analisa batu ginjal. Akan tetapi, karena kerumitan dan biaya operasional yang mahal, jumlah sampel yang diperlukan, jumlah waktu yang dibutuhkan untuk mengumpulkan data difraksi yang memadai, dan diperlukan staf teknis yang sangat terlatih, metode ini tidak praktis untuk dikerjakan dalam klinik. Disamping itu metode XRD terkadang juga sulit untuk mendeteksi amorf *karbapatite* dan *struvite*. Dalam sebuah studi *quality assurance* pemeriksaan batu ginjal yang melibatkan 8 negara di Eropa, menunjukkan beberapa laboratorium yang menggunakan metode FTIR menghasilkan analisa batu ginjal yang sebanding dengan metode baku emas, bahkan pada kasus tertentu, pemeriksaan FTIR lebih unggul dibandingkan dengan XRD terutama pada analisa senyawa-senyawa organik. Ketersediaan *library* dalam analisa batu ginjal dengan FTIR juga memegang peranan penting dalam menghasilkan analisa yang akurat (2).

PENUTUP

Informasi komposisi batu ginjal penting diketahui untuk diagnosis yang benar dan tindak lanjut tata laksana pasien yang tepat. Di antara metode yang tersedia untuk analisis batu ginjal, analisis kimia telah digunakan paling luas karena kemudahan dan berbiaya rendah, walaupun sudah terbukti memiliki tingkat keakuratan yang rendah. Asosiasi urologi di Eropa dan Amerika pun sudah tidak merekomendasikan menggunakan metode tersebut. Analisis batu ginjal FTIR dapat mengatasi banyak keterbatasan yang terkait dengan analisis kimia, termasuk meningkatkan akurasi analisa batu ginjal yang setara dengan pemeriksaan baku emas. Dengan metode yang akurat, analisa batu ginjal FTIR dapat menunjang klinisi untuk memberikan pengobatan yang terbaik untuk pasien batu ginjal.

Ardian Susanto

Rujukan:

1. Liu Y, Chen Y, Liao B, Luo D, Wang K, Li H, et al. Epidemiology of urolithiasis in Asia. *Asian J Urol.* 2018;5(4):205-14.
2. Siener R, Buchholz N, Daudon M, Hess B, Knoll T, Osther PJ, et al. Quality Assessment of Urinary Stone Analysis: Results of a Multicenter Study of Laboratories in Europe. *PLoS ONE.* 2016; 11(6): e0156606.
3. Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, et al. 2017. EAU guidelines on urolithiasis. [online] Available at: Uroweb. org [Accessed 30 April 2020].
4. Singh V, Rai P. Kidney stone analysis techniques and the role of major and trace elements on their pathogenesis: a review. *Biophys Rev.* 2014;6(3-4):291-310.
5. Primiano A, Persichilli S, Gambaro G, Ferraro P, D'Addessi A, Cocci A, et al. FT-IR Analysis of Urinary Stones: A Helpful Tool for Clinician Comparison with the Chemical Spot Test. *Dis Markers.* 2014;2014:1-5.
6. Khan A, Imran S, Talati J, Jafri L. Fourier transform infrared spectroscopy for analysis of kidney stones. *Investig Clin Urol.* 2018;59(1):32.

VARIASI GENETIK PADA KELAINAN MUSKULOSKELETAL

PENDAHULUAN

Kelainan muskuloskeletal telah menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia dan berkontribusi terhadap disabilitas individu yang mengalaminya, terutama pasien usia lanjut. Sebagian besar penyakit muskuloskeletal merupakan penyakit poligenik, dimana faktor genetik dan faktor lingkungan memainkan peran penting dalam patogenesisnya. Identifikasi gen yang memengaruhi insiden muskuloskeletal penting untuk diketahui dalam rangka memahami etiologi dan patogenesis dari kondisi ini serta pengelolaan dan pengobatannya. *Genome Wide Association Study* (GWAS) telah berhasil mengidentifikasi beberapa lokus terkait beberapa penyakit muskuloskeletal, seperti *osteoarthritis*, *osteoporosis*, *achilles tendon injury*, *gout*, *rheumatoid arthritis* dan lain sebagainya (1).

KERENTANAN GENETIK PADA PENYAKIT MUSKULOSKELETAL UMUM

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit degeneratif yang paling umum di seluruh dunia. Penyakit ini ditandai dengan adanya degradasi yang progresif pada *articular cartilage* yang dapat menyebabkan penyempitan sendi, *subchondral sclerosis*, osteopati dan *cyst formation*, hingga hilangnya fungsi sendi. Penelitian terbaru mengkonfirmasi adanya peran signifikan dari faktor genetik terhadap terjadinya OA primer. Selain faktor genetik, faktor lingkungan yang diduga kuat berpengaruh terhadap patogenesis OA diantaranya adalah *low back syndrome* yang disebabkan faktor antropometrik seperti beban pekerjaan, cedera punggung, tinggi badan dan obesitas (2).

Faktor genetik berkontribusi sekitar 50% dari risiko total seseorang mengalami OA. Beberapa studi GWAS telah dilakukan dan berhasil mengidentifikasi 35 sinyal genetik yang berasosiasi dengan risiko terjadinya OA (3). Berbagai variasi genetik tersebut terkait dengan berbagai jenis fenotipe OA. Castano-Betancourt, et al. (2016) melakukan studi GWAS untuk *minimal joint space width* (mJSW), yang merepresentasikan ketebalan cartilage, salah satu komponen struktural dari kesehatan sendi. Berdasarkan studi tersebut, diidentifikasi enam lokus yang terkait dengan mJSW. Empat lokus yang baru teridentifikasi terletak berdekatan dengan TGFA (rs2862851), yaitu PIK3R1 (rs10471753), SLBP/FGFR3 (rs2236995), dan TREH/DDX6 (rs496547), sedangkan dua lokus lainnya sudah teridentifikasi pada studi sebelumnya yaitu DOT1L dan SUPT3H/RUNX2 (Tabel 1) (4).

Osteoporosis (OP) pada individu dewasa dapat dianggap sebagai penyakit kompleks dengan biaya sosio-ekonomi yang tinggi. Diagnosis OP berfokus pada penilaian *bone mineral density* (BMD). Terdapat beberapa faktor risiko yang berkontribusi terhadap insiden OP yaitu massa tulang yang rendah, usia dan jenis kelamin (risiko pada wanita lebih tinggi). Penelitian pada individu kembar melaporkan bahwa faktor genetik bertanggung jawab hingga 80% terhadap massa tulang dan secara tidak langsung juga berpengaruh terhadap patogenesis OP. OP diklasifikasikan sebagai penyakit multifaktorial yang muncul karena adanya faktor genetik atau adanya alel polimorfik dengan berbagai faktor lingkungan (2).

Tabel 1. Lokus mJSW yang berasosiasi dengan OA (2).

SNPs	Locus	Modelled allele	Beta	SE	P-value
rs1180992	DOT1L	A	-0,064	0,016	6,4E-05
rs2862851	TGFA	T	0,059	0,016	4,3E-05
rs10948155	SUPT3H-RUNX2	T	-0,037	0,016	2,1E-02
rs12206662	SUPT3H-RUNX2	A	0,140	0,036	1,1E-04
rs10471753	PIK3R1	C	0,006	0,016	6,9E-01
rs496547	TREH-DOX6	A	0,006	0,016	7,1E-01
rs2236995	SLBP	T	-0,046	0,015	1,7E-03

SE: Standard Error

BMD memiliki tingkat penurunan yang cukup tinggi yaitu 60-90% pada populasi umum. Selain BMD, faktor risiko genetik lainnya yang berhubungan dengan insiden OP adalah risiko fraktur, *bone turn over rate* dan *bone geometry*. Telah diketahui bahwa seluruh lokus yang berasosiasi dengan fraktur juga berasosiasi dengan BMD, hal ini mendukung pernyataan bahwa BMD merupakan fenotipe untuk memahami genetik dari OP (5). Richards, *et al.*, melakukan studi untuk menguji 150 kandidat gen yang berasosiasi dengan OP. Hasil penelitian tersebut melaporkan bahwa ada sembilan gen (ESR1, LRP4, ITGA1, LRP5, SOST, SPP1, TNFRSF11A, TNFRSF11B dan TNFSF11) yang memiliki bukti kuat berasosiasi dengan BMD, dan empat gen lainnya yang berasosiasi dengan risiko fraktur (PP1, SOST, LRP5 dan TNFRSF11A), dua diantara keempat gen tersebut berasosiasi secara independen dari BMD, yaitu SPP1 dan SOST (6).

Gout adalah jenis dari *arthritis* yang disebabkan oleh tingginya kadar asam urat di dalam darah. Gejala gout disebabkan respons tubuh terhadap terjadinya pembentukan kristal asam urat pada sendi. Aspek utama dari patogenesis gout adalah meningkatnya konsentrasi asam urat yang dapat memicu pembentukan kristal monosodium urat. GWAS telah mengkonfirmasi pentingnya ekskresi asam urat dan risiko munculnya gout. Kontribusi genetik progresi hiperurisemia hingga terjadinya gout masih belum dipahami sepenuhnya, namun beberapa gen yang menyandi protein NOD-, LRR- and *pyrin domain-containing 3* (NLRP3) diduga berperan penting dalam jalur patogenesisnya (7).

Sama halnya dengan penyakit poligenik lainnya, risiko terjadinya gout dipengaruhi oleh variasi genetik, paparan lingkungan, interaksi gen dan lingkungan, juga faktor risiko intrinsik seperti usia, berat badan dan jenis kelamin. Pada tiga penelitian yang dilakukan GWAS terkait konsentrasi asam urat di dalam serum dilaporkan beberapa lokus terkait gout yang spesifik dengan populasi, diantaranya adalah empat lokus yang berasosiasi dengan asam urat pada populasi Asia Timur (SLC2A9, ABCG2, SLC22A12 dan MAF), tiga lokus pada populasi Afrika-Amerika (SLC2A9, SLC22A12 dan SLC2A12), 28 lokus pada populasi Eropa yang mencakup lokus di populasi Asia Timur dan Afrika-Amerika, kecuali SLC2A12 (7).

Sebagian besar gen yang berimplikasi dalam kelainan muskuloskeletal memiliki peran penting dalam pensinyalan, misalnya diferensiasi sel mesenkim, BMD, diferensiasi otot, proliferasi, diferensiasi dan apoptosis kondrosit, perkembangan dan *remodeling* otot serta metabolisme tulang. Informasi terkait variasi gen diharapkan dapat memberikan pemahaman dalam identifikasi penanda prediktif untuk penyakit muskuloskeletal, memahami penyakit secara lebih mendalam, respons terapi, dan peluang untuk menciptakan pengobatan penyakit muskuloskeletal generasi baru (8).

PEMERIKSAAN PRODIA *BONE, MUSCLE, AND JOINT GENOMICS* (PBMJ GENOMICS)

Prodia Bone, Muscle, and Joint Genomics (PBMJ Genomics) merupakan pemeriksaan genomik yang digunakan untuk mengidentifikasi risiko individu terhadap beberapa jenis penyakit terkait tulang, otot dan sendi. Pemeriksaan ini menganalisis lebih dari 50 gen dan 70 varian yang berasosiasi dengan penyakit tulang, otot maupun sendi. Penentuan risiko dilakukan berdasarkan *Polygenic Risk Score* (PRS), yaitu suatu nilai yang didapatkan dari kalkulasi berbagai *Single Nucleotide Polymorphism* (SNPs) dalam waktu yang sama. PBMJ Genomics bermanfaat untuk memprediksi risiko terhadap enam penyakit terkait tulang, otot dan sendi yang meliputi *achilles tendinopathy* (5 gen), *ankylosing spondylitis* (7 gen), *high myopia* (13 gen), *osteoarthritis* (12 gen), *rheumatoid arthritis* (13 gen), gout pada pria (15 gen) dan osteoporosis pada wanita (14 gen).

PENUTUP

Kelainan muskuloskeletal merupakan kelainan dengan etiologi multifaktorial yang mencakup berbagai faktor lingkungan dan faktor genetik. Pemeriksaan genetik untuk memprediksi risiko terjadinya penyakit berdasarkan variasi genetik (SNPs) dapat dijadikan salah satu upaya untuk mencegah timbulnya penyakit dengan cara menjalankan gaya hidup sehat dan melakukan pemeriksaan tahap dini yang sesuai dengan risiko genetik. Laboratorium Klinik Prodia menyediakan pemeriksaan PBMJ *Genomics* sebagai pemeriksaan genomik yang dapat menilai risiko enam jenis kelainan muskuloskeletal.

Gianni Yosephine

Rujukan:

1. Hind Sawan J. Genetics of Common Musculoskeletal Disorders in Adults. *Orthopedic Muscul Syst*. 2014;2(01).
2. Basit S. Next-Generation sequencing and molecular diagnosis in musculoskeletal disorders. *J Musculoskelet Surg Res*. 2017;1(2):23.
3. Klein JC, Keith A, Rice SJ, Shepherd C, Agarwal V, Loughlin J, et al. Functional testing of thousands of osteoarthritis-associated variants for regulatory activity. *Nat Commun*. 2019;10(1): 2434.
4. Castano-Betancourt M, Evans D, Liu Y, Yau M, Uitterlinden A, Evangelou V, et al. Novel variants for cartilage thickness and hip osteoarthritis: revealing genes implicated in cartilage and bone development. *PLoS Genet*. 2014;22:S41.
5. Graeme R. Clark, Emma L. Duncan. The genetics of osteoporosis. *Br Med Bull*. 2015; 113 (1):73-81.
6. Richards JB, Kavvoura FK, Rivadeneira F, Styrkarsdottir U, Estrada K, Halldorsson BV, et al. Collaborative meta-analysis: associations of 150 candidate genes with osteoporosis and osteoporotic fracture. *Ann Intern Med*. 2009;151 (8):528-37.
7. Major T, Dalbeth N, Stahl E, Merriman T. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2018;14(6):341-53.

PERANAN PEMERIKSAAN *NUTRIGENOMICS* DALAM BIDANG OLAHRAGA

PENDAHULUAN

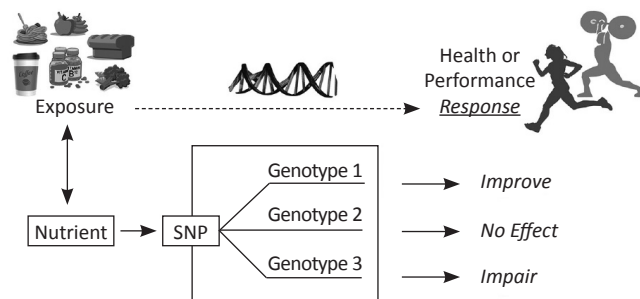
Nutrisi merupakan faktor penting yang secara signifikan memengaruhi kinerja dalam berolahraga. Strategi yang diterapkan pada atlet atau pelaku olahraga, pola makan dan pemberian suplemen tertentu ditujukan untuk lebih mengoptimalkan kinerja, kesehatan dan pengaturan komposisi tubuh, di mana seringkali pengaturan makan dan suplementasi yang digunakan sama. Namun masing-masing individu dapat memberikan respons yang berbeda terhadap makanan dan suplemen yang dikonsumsi, sehingga penerapan yang personal dapat dikembangkan dan diterapkan agar lebih nyata memberikan dampak bagi peningkatan performa dalam berolahraga (1).

INTERAKSI GENETIK, MAKANAN DAN OLAHRAGA

Adaptasi tubuh dalam berolahraga merupakan hasil perubahan ekspresi gen yang dimediasi dari interaksi antara olahraga, komponen asupan makanan, dan variasi genetik. Gen dan asupan nutrisi dapat memengaruhi respons olahraga secara langsung, bersama, atau melalui pengaruhnya terhadap satu sama lain (2,3).

Perbedaan respons yang diperoleh disebabkan oleh adanya variasi genetik, dimana bentuk utama dari variasi genetik yaitu *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) yang merupakan variasi urutan DNA yang berbeda pada satu nukleotida tunggal (4).

Variasi SNPs terkait dengan respons individu terhadap paparan yang diberikan. Dengan paparan yang sama, respons yang akan terlihat menjadi unik antar individu karena tergantung pada versi gen atau genotipe masing-masing individu. Respons ini dapat dilihat dengan pendekatan nutrigenomik dalam mengatur efek terbaik dari makanan untuk peningkatan kinerja berolahraga. Efek dari nutrisi tersebut melalui pendekatan nutrigenomik, dapat menggambarkan paparan nutrisi/makanan akan meningkatkan kinerja, atau memberikan gangguan pada kinerja, maupun tidak memberikan efek apapun terhadap kinerja berolahraga seperti pada gambar 1 (1).



Gambar 1. Pendekatan nutrigenomik untuk mengetahui pengaruh interaksi variasi genetik dan nutrisi terhadap respons kinerja berolahraga (1).

PERANAN *NUTRIGENOMICS* DALAM BIDANG OLAHRAGA

a. Peningkatan Daya Tahan Tubuh (*Endurance*)

Kafein menjadi salah satu komposisi makanan yang banyak digunakan dalam meningkatkan daya tahan dalam berolahraga, dimana berfungsi sebagai peningkatan produksi energi (ergogenik), meningkatkan ketahanan selama berolahraga secara berkelanjutan, meningkatkan fungsi kognitif, memberikan efek stimulasi dan memperlambat rasa lelah (1,5). Hampir 95% dari kafein dimetabolisme oleh enzim CYP1A2 yang dikode oleh gen CYP1A2, dan terlibat dalam demetilasi kafein menjadi metabolit utama *paraxanthine*, *theophyllin*, dan *theobromine*. Adanya variasi genetik pada gen ini di rs762551 (163 A>C) mampu mengubah aktivitas dari enzim CYP1A2 yang menyebabkan metabolisme kafein pada setiap individu berbeda-beda, sehingga manfaat yang didapatkan pun berbeda-beda. Individu dengan genotipe AC dan CC merupakan kelompok “*slow metabolizer*” yang memetabolisme kafein secara lambat, dimana kelompok ini akan memiliki risiko terjadinya peningkatan penyakit kardiovaskular, hipertensi dan prediabetes (5,6). Peranan kafein dalam meningkatkan ketahanan dalam berolahraga ini telah diuji pada kelompok individu dengan genotipe AA yang merupakan kelompok individu “*fast metabolizer*” akan mendapatkan manfaat peningkatan ketahanan dalam olahraga sebesar 6,8% dengan dosis pemberian kafein sebesar 4 mg/kg berat badan, sedangkan pada individu dengan genotipe CC pemberian kafein yang sama justru akan mengalami penurunan daya tahan dalam berolahraga sebesar 13,7%, dan pada individu dengan genotipe AC tidak memberikan efek sama sekali dalam peningkatan daya tahan (7).

b. Peningkatan performa dalam olahraga

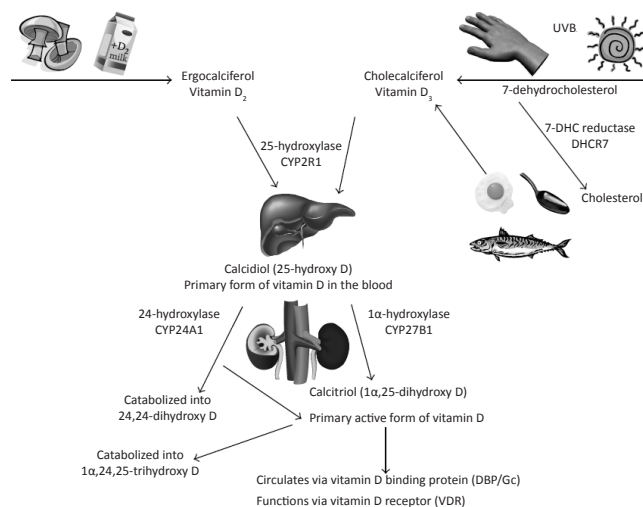
Salah satu hal yang penting diperhatikan dalam berolahraga yaitu performa olahraga yang terkait dengan kelelahan, kelemahan, gangguan pernafasan dan gangguan jantung. Efek buruk tersebut dapat diperoleh akibat anemia atau penyimpanan zat besi yang rendah, dimana diketahui bahwa pentingnya zat besi bagi peningkatan performa atlet, melalui peran biologis dari zat besi dalam mendukung fungsi protein dan enzim yang penting untuk menjaga kinerja fisik dan kognitif. Beberapa kondisi yang dapat menyebabkan kemungkinan terjadinya kekurangan zat

besi pada atlet, menyebabkan perlunya suplementasi zat besi untuk meningkatkan performa (1).

Regulasi penyerapan zat besi pada usus diatur oleh gen HFE, dimana pada individu yang memiliki variasi genetik pada gen HFE di rs 1800562 dengan genotipe AA cenderung memiliki peningkatan mengalami *hemochromatosis* (kelebihan zat besi), dan ini akan memberikan keuntungan memiliki performa yang lebih unggul. Selain itu kombinasi variasi SNPs dalam gen HFE (rs1800562 dan rs1799945) dapat memprediksi risiko *hemochromatosis* hereditas dan akan dapat mengkategorikan individu menjadi kelompok risiko tinggi, sedang, atau rendah untuk kelebihan zat besi, di mana pada kelompok dengan risiko tinggi atau sedang, disarankan untuk menghindari pemberian suplementasi zat besi karena hal tersebut justru akan menurunkan performa dalam berolahraga dan memberikan hasil kesehatan yang merugikan (1).

c. Pemulihan paska olahraga

Salah satu aspek dalam berolahraga yang terpenting juga adalah pada proses paska olahraga, pemulihan dan pencegahan dari cedera. Vitamin yang berperan dalam proses ini salah satunya vitamin D. Status vitamin D yang cukup pada darah dapat membantu untuk mencegah cedera, dengan mengurangi peradangan dan peningkatan aliran darah, selain itu vitamin D membantu pembentukan serat otot tipe 2 yang lebih besar sehingga dapat meningkatkan kemampuan rehabilitasi secara fungsional (1).



Gambar 2. Metabolisme Vitamin D (8).

Namun faktor genetik sangat erat terkait dengan metabolisme vitamin D yang terkait dengan kecukupan status vitamin D di dalam darah, seperti yang digambarkan pada gambar 2. Beberapa gen yang terlibat dengan sintesis vitamin D, metabolisme, dan transportasi vitamin D dan berhubungan dengan defisiensi vitamin D dengan adanya variasi genetik yang memengaruhi aktivitasnya. Gen yang terlibat yaitu *Cytochrome P450 2R1* (CYP2R1) menyandi untuk vitamin D 25-hidroksilase, enzim yang mengubah vitamin D menjadi 25-hidroksivitamin D (calcidiol),

yang merupakan bentuk sirkulasi utama dari vitamin D. Gen *7-dehydrocholesterol reductase* (DHCR7) menyandi enzim yang mengubah *7-dehydrocholesterol* dalam kulit menjadi *precholecalciferol* yang dengan cepat mengubah menjadi *cholecalciferol* (D₃). Kemudian gen *group specific component* (GC) yang dikenal juga sebagai protein pengikat vitamin D (DBP), yang mengikat vitamin D dan membawa masuk ke jaringan. Variasi genetik dari gen-gen tersebut berkaitan erat dengan kekurangan vitamin D yang sudah banyak dibuktikan dari berbagai penelitian (8).

Pemanfaatan pengetahuan tentang variasi genetik tersebut dapat menentukan pemberian suplementasi yang tepat untuk pemenuhan status vitamin D. Pemberian suplementasi dengan dosis rata-rata 670 IU hanya memberikan efek sebesar 22% untuk mencukupi kebutuhan vitamin D, sehingga pada individu dengan variasi genetik yang terkait dengan risiko kekurangan vitamin D, kecukupan status vitamin D dapat diberikan lebih dari dosis rata-rata (1).

PENUTUP

Nutrigenomik dapat membantu menerapkan strategi diet dan suplementasi yang personal, dimana aplikasi nutrigenomik dalam bidang olahraga dapat memengaruhi kemampuan fisik secara nyata yang berdampak pada peningkatan kesehatan, komposisi tubuh yang baik dan akhirnya meningkatkan kinerja untuk hasil yang baik.

Siska Darmayanti

Rujukan:

1. Guest N, Horne J, Vanderhout S, El-Sohehy A. Sport Nutrigenomics: Personalized Nutrition for Athletic Performance. *Front. Nutr.*, 2019;6(8):1-16
2. Siddique R, Tandon M, Ambwani T, Rai S, Atreja S. Nutrigenomics: Nutrient-Gene Interactions. *Food Rev Int.* 2009;25(4):326-45.
3. Heck AL, Barroso CS, Callie ME, Bray MS: Gene- nutrition interaction in human performance and exercise response. *Nutrition.* 2004;20:598-602.
4. Maggie, Is Genetic Testing of Value in Predicting and Treating Obesity? *N C Med J.* 2013; 74(6): 530-33.
5. Denden S, Bouden B, Haj Khelil A, Ben Chibani J, Hamdaoui M. Gender and ethnicity modify the association between the CYP1A2 rs762551 polymorphism and habitual coffee intake: evidence from a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2016;15(2).
6. Soares RN, Schneider A, Valle SC, Schenkel PC. The influence of CYP1A2 genotype in the blood pressure response to caffeine ingestion is affected by physical activity status and caffeine consumption level. *Vascul Pharmacol.* 2018;106:67-73.
7. Guest N, Corey P, Vescovi J, El-Sohehy A. Caffeine, CYP1A2 genotype, and endurance performance in athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50:1570-8.
8. Coussens A, Martineau A, Wilkinson R. Anti-Inflammatory and Antimicrobial Actions of Vitamin D in Combating TB/HIV. *Scientifica.* 2014;2014:903680.

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 4/2020

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.

Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Ketua Dewan Redaksi/Penanggung Jawab

Rina Triana, M.Farm., Apt.

Anggota Dewan Redaksi

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Elva Aprilia Nasution, S.Farm.

Siska Darmayanti, S.Si, M.Farm.

Gianni Yosephine, S.Si.

Ardian Susanto, M.Farm.

Matthew Justyn, S.Si.

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada

Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430

Telepon: (021) 3144182 (Hunting)

Fax: (021) 3926675

e-mail: produk@prodia.co.id

website: www.prodia.co.id



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS