



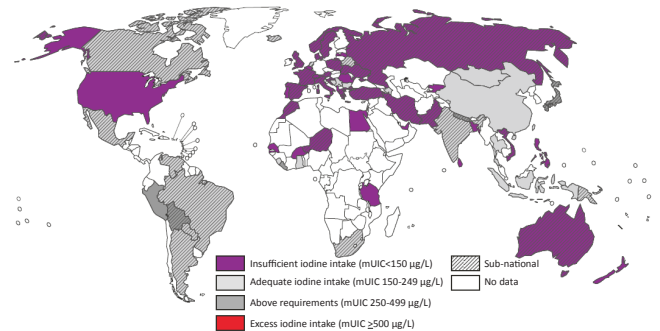
INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 5/2020

HIPOTIROIDISME PADA MASA KEHAMILAN

PENDAHULUAN

Hormon tiroid yang adekuat sangat penting untuk mempertahankan kehamilan dan perkembangan janin yang optimal. Kehamilan memiliki dampak terhadap kelenjar tiroid dan fungsinya. Selama kehamilan, kelenjar tiroid mengalami peningkatan ukuran yang bervariasi, misalnya di negara berkecukupan yodium peningkatan ukuran adalah sebesar 10%, sedangkan di daerah dengan defisiensi yodium adalah 20-40% (Gambar 1). Produksi hormon tiroid, tiroksin (T4), dan triiodotironin (T3), meningkat hampir 50%, bersamaan dengan peningkatan sekitar 50% pada kebutuhan yodium harian. Disfungsi tiroid dapat terjadi pada banyak wanita hamil karena proses patologis yang dapat berujung pada berbagai komplikasi kehamilan. Selain itu, sekitar 18% dari semua wanita hamil memiliki antibodi peroksidase tiroid (anti-TPO) atau antibodi tiroglobulin (anti-Tg) positif. Semakin banyak data yang menunjukkan bahwa anti-TPO positif memodulasi dampak negatif status tiroid ibu (terutama hipotiroidisme) pada kehamilan dan janin yang sedang berkembang. Anti-TPO positif meningkatkan risiko disfungsi tiroid selama masa kehamilan dan *postpartum* (1,2).



Gambar 1. Grafis prevalensi defisiensi iodin seluruh dunia (3).

HORMON TIROID DAN KEHAMILAN

Hormon tiroid T4 dan T3 mempengaruhi hampir setiap proses metabolisme tubuh. Kehamilan merupakan suatu keadaan metabolisme yang berubah secara fisiologis karena tubuh berusaha memenuhi kebutuhan janin yang sedang tumbuh. Terjadi peningkatan kebutuhan hormon tiroid dalam kehamilan karena kebutuhan hormon tiroid pada janin yang sedang berkembang sepenuhnya bergantung pada hormon tiroid ibu sampai usia kehamilan 12 minggu. Oleh karena itu, kelenjar tiroid berusaha lebih keras menghasilkan lebih banyak T4 dan T3 untuk memenuhi peningkatan kebutuhan tersebut melalui mekanisme pengaturan kelenjar hipotalamus-hipofisis-tiroid. Konsentrasi T4 dan *thyroid binding globulin* (TBG) meningkat pada kehamilan bersamaan dengan penurunan konsentrasi *thyroid-stimulating hormone* (TSH) secara simultan (4).

Ketergantungan mutlak janin pada hormon tiroid ibu dapat berakibat buruk pada kehamilan dan janin jika peningkatan kebutuhan T4 dan T3 tidak terpenuhi dalam 12 minggu pertama kehamilan. Hipotiroid pada kehamilan dapat berakibat gangguan pembentukan plasenta yang menyebabkan preeklampsia, keguguran, kelahiran prematur, berat badan lahir rendah (BBLR), pertumbuhan janin terhambat (PJT) dan bayi lahir prematur (4).

HIPOTIROIDISME DAN AUTOIMUNITAS PADA KEHAMILAN

Hipotiroidisme adalah keadaan dimana terjadi penurunan hormon tiroid yang ditandai dengan peningkatan TSH dan penurunan FT4. Kekurangan iodine dapat menjadi salah satu penyebab dari hipotiroidisme, namun penyebab hipotiroidisme yang paling signifikan saat ini adalah adanya antibodi tiroperoxidase (anti-TPO) dan antibodi tiroglobulin (anti-Tg) dalam serum. Anti-TPO menghancurkan enzim tiroperoxidase sehingga mencegah iodinasi molekul tirosin dan sintesis keseluruhan tiroksin terhambat yang mengakibatkan hipotiroidisme. Pada kehamilan, sitokin dan sel pengatur kekebalan dalam sistem peredaran darah ibu dapat memodifikasi respons autoimun yang memengaruhi gejala penyakit autoimun. Anti-TPO merupakan faktor risiko utama perkembangan hipotiroidisme yang perlu diwaspadai, karena sekitar 2-17% wanita hamil eutiroid memiliki hasil anti-TPO yang positif (4,5).

Anak-anak yang lahir dari wanita hamil dengan anti-TPO positif diduga akan mengalami gangguan perkembangan motorik dan

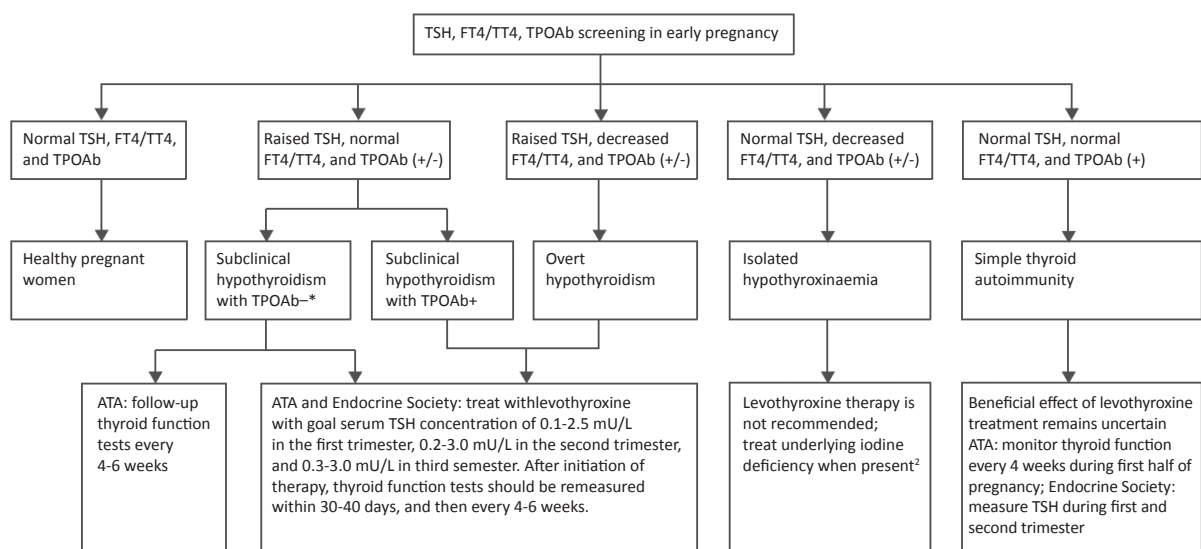
neuropsikologis, seperti masalah perilaku, memiliki rasio massa otak dan tubuh yang lebih rendah, penurunan berat otak dan lingkaran kepala yang lebih kecil dibandingkan dengan anak yang lahir dari ibu dengan anti-TPO negatif. Oleh sebab itu, deteksi dini terhadap ada tidaknya antibodi ini sangat diperlukan terutama pada ibu hamil untuk mencegah terjadinya komplikasi baik pada ibu maupun janin (4).

PEMERIKSAAN ANTI-TPO AUTOANTIBODI PADA KEHAMILAN

Anti-TPO dapat digunakan sebagai penanda autoimun tiroid dan merupakan faktor risiko utama untuk disfungsi tiroid di kehamilan dan dalam periode *postpartum*. Bahkan pada wanita eutiroid anti-TPO positif dikaitkan dengan persalinan prematur dan keguguran. Banyak penelitian menunjukkan tingginya korelasi antara hasil anti-TPO yang positif dengan komplikasi kehamilan (tabel 1). Berdasarkan panduan dari *American Thyroid Association* (ATA) anti-TPO

Tabel 1. Korelasi antara hasil anti-TPOAb positif dengan komplikasi pada kehamilan (6).

Variable	No. of cases in Anti TPO+	No. of cases in Anti TPO-ve
Anemia	21 (52.5%)	7 (17.5%)
Preterm delivery	5 (12.5%)	1 (2.5%)
IUGR	6 (15%)	8 (20%)
Abruption	1 (2.5%)	0
Pre-eclampsia	4 (10%)	2 (5%)
Gestational hypertension	8 (20%)	5 (12.5%)
PPH	1 (2.5%)	0



Gambar 2. Algoritma untuk diagnosis, dan pengelolaan gangguan tiroid pada kehamilan berdasarkan rekomendasi dari *American Thyroid Association* (ATA) (7).

beserta dengan TSH dan *free* T4 (FT4) perlu diperiksa pada trimester pertama kehamilan sebagai skrining gangguan tiroid pada ibu hamil (4).

PENUTUP

Antibodi tiroid yang terdeteksi pada awal kehamilan dapat menjadi faktor prediksi komplikasi kehamilan. Oleh karena itu, pemeriksaan untuk gangguan tiroid bagi ibu hamil harus mencakup anti-TPO dan konsentrasi TSH. Terdeteksinya antibodi sejak dini dapat digunakan untuk mengetahui risiko komplikasi kehamilan dan gangguan tiroid *postpartum* sehingga dapat dilakukan pencegahan lebih awal.

Matthew Justyn

Rujukan:

1. Alexander E, Pearce E, Brent G, Brown R, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-89.
2. Taylor P, Lazarus J. Hypothyroidism in Pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2019;48(3):547-56.
3. Gizak M., Gorstein J., Andersson M. (2017) Epidemiology of Iodine Deficiency. In: Pearce E. (eds) Iodine Deficiency Disorders and Their Elimination. Springer, Cham
4. Dash P, Tiwari R. Autoimmune Basis of Sub Clinical Hypothyroidism in Pregnancy. Goiter - Causes and Treatment. 2020.
5. Castillo Lara M, Vilar Sánchez Á, Cañavate Solano C, Soto Pazos E, Iglesias Álvarez M, González Macías C. et al. Hypothyroidism screening during first trimester of pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1).
6. Meena M, Chopra S, Jain V, Aggarwal N. The Effect of Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies on Pregnancy Outcomes in Euthyroid Women. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(9):4-7.
7. Teng W, Shan Z, Patil-Sisodia K, Cooper D. Hypothyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(3):228-37.

ASPEK GENETIK DALAM PROSES PENUAAN KULIT

PENDAHULUAN

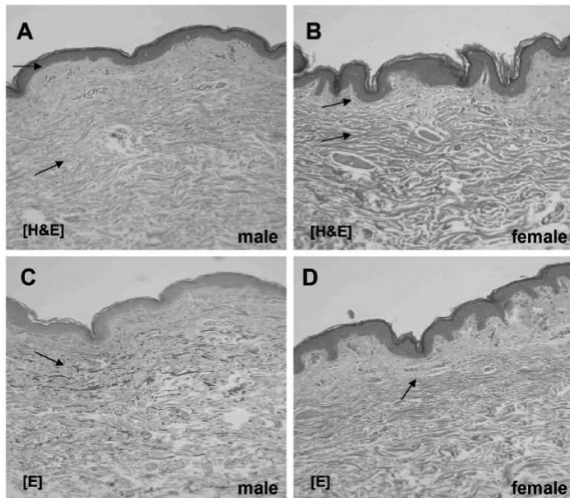
Perbaikan dari kualitas hidup pada masa tua juga pencegahan penyakit yang berasosiasi dengan usia menjadi fokus utama dalam penelitian terhadap penuaan. Konsekuensi dari

penuaan meliputi berbagai kondisi kesehatan, salah satunya adalah penuaan pada kulit. Penuaan kulit mendapatkan perhatian khusus di bidang penelitian, karena selain menggambarkan proses penuaan, kulit juga menunjukkan kondisi kesehatan secara menyeluruh dan umumnya dapat memprediksi penyakit sistemik di masa depan seperti penyakit metabolik kronis yang meliputi obesitas dan osteoporosis, *outcome* dari operasi jantung, maupun terjadinya penyakit neurodegeneratif. Seperti yang telah diketahui, selain dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan gaya hidup, penuaan pada kulit juga berasosiasi dengan faktor genetik, termasuk *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP). Dewasa ini, penelitian berbasis genomik untuk mengetahui risiko terjadinya kondisi kulit tertentu sudah banyak dilakukan sehingga perawatan kulit dapat dilakukan secara optimal untuk mencegah maupun menunda terjadinya suatu kondisi tertentu (1).

KULIT DAN PENUAAN

Kulit berfungsi untuk melindungi tubuh dari lingkungan yang kurang baik (fisik, kimiawi, dan mikrobiologis), suhu ekstrim, elektrolit dan keseimbangan cairan tubuh. Selain itu, kulit juga merupakan organ sensori, tempat untuk memproduksi, memproses atau memetabolisme berbagai jenis protein struktural, glikan, lipid dan sebagai organ endokrin. Seiring bertambahnya usia, kulit akan kehilangan karakteristik struktural dan morfologisnya sehingga fungsinya secara keseluruhan akan terganggu. Area kulit yang terpapar seperti wajah dan leher mendapatkan pengaruh yang lebih besar dari faktor ekstrinsik misalnya radiasi UV dan paparan yang berlebihan akan mengakibatkan penuaan kulit prematur dan penyakit kulit lainnya. Proses ini akan dipercepat dengan adanya mutasi DNA mitokondria, oksidasi protein, kerusakan protein makromolekul, dan induksi apoptosis. Di sisi lain, area yang tidak terpapar, misalnya bagian dalam lengan atas mengalami penuaan terutama karena faktor intrinsik seperti predisposisi genetik dan perubahan hormon endokrin yang merefleksikan proses degradasi pada seluruh anggota tubuh. Terapi hormon dan penggunaan antioksidan direkomendasikan sebagai strategi potensial untuk memperlambat proses penuaan kulit (1,2).

Androgen juga diduga kuat terlibat dalam morfologi kulit, sehingga karakteristik kulit berbeda pada pria dan wanita. Lapisan dermis kulit pria lebih tebal dibandingkan wanita, sedangkan lapisan epidermis dan subkutan pada wanita lebih tebal dibandingkan pada pria. Androgen yang berkurang seiring bertambahnya usia diduga memiliki peran penting dalam regulasi dermis pada lapisan kulit. Gambar 1 menunjukkan perbedaan ketebalan antara kulit pria dan kulit wanita dengan pewarnaan yang berbeda (1).



Gambar 1. Perbandingan antara kulit pria (A dan C) dan kulit wanita (B dan D) dengan pewarnaan hematoxylin eosin (A dan B) dan pewarnaan *elastica* (C dan D) menunjukkan dermis pada pria lebih tebal daripada wanita sedangkan epidermis dan subkutan pada wanita lebih tebal daripada pria (1).

Perubahan klinis pada penuaan sebagian besar merupakan dampak dari kombinasi faktor molekuler dan seluler yang meliputi faktor internal (mutasi gen, metabolisme seluler, hormonal, dll) juga faktor eksternal (bahan kimia, toksin, polutan, radiasi UV, dll). Sejauh ini, variasi dari kode genetik *apolipoprotein E* (APOE) dan *forkhead box O3A* (FOXO3A) secara konsisten berasosiasi dengan umur panjang pada berbagai populasi. Di sisi lain, gen yang merespons terhadap stres, khususnya gen *heat shock protein* (HSP70), yang terdapat pada regional MHC-III pada lengan pendek kromosom, dan promotor EXO1 menarik banyak perhatian karena dilaporkan berasosiasi secara signifikan dengan umur panjang dan kesintasan pada manusia (2).

Mengenai patogenesis dari penuaan kulit, beberapa teori yang telah diajukan, termasuk teori penuaan seluler, menurunnya kapasitas perbaikan DNA seluler dan pemendekan telomer, mutasi titik pada DNA mitokondria ekstraseluler, stres oksidatif, peningkatan frekuensi abnormal kromosom, dan mutasi gen tunggal. Pada dekade terakhir, pengembangan genomik, proteomik, metabolomik, dan bioinformatik yang pesat memungkinkan dilakukannya pengujian secara komprehensif terhadap proses penuaan kulit pada tahapan ekspresi gen dan protein, hingga prosedur metabolik yang dapat membantu peneliti mengidentifikasi dan memahami pentingnya biomarker pada penuaan kulit (2,3).

MUTASI GEN PADA PENUAAN

Dewasa ini, teknologi *microarray* telah menjadi metode yang umum digunakan untuk skrining materi genetik dari beberapa organisme model dalam upaya memetakan gen dan jalur yang terlibat dalam mekanisme penuaan dan angka usia harapan hidup. Informasi ini juga mendukung adanya pengembangan strategi baru yang memungkinkan perawatan kulit yang optimal dan manfaat dari anti-penuaan (4).

Pola ekspresi gen yang dianalisis pada bagian kulit yang tidak terpapar dan bagian kulit yang terpapar sinar matahari, dari 10 orang usia muda (19-20 tahun) dan 10 orang usia tua (63-67 tahun) dalam rangka mengetahui profil ekspresi gen yang berasosiasi dengan penuaan kulit secara kronologis dan *photoaging*. Dilaporkan penuaan kulit secara kronologis maupun karena *photoaging* berasosiasi dengan berkurangnya sintesis lipid. Secara spesifik, gen yang mengalami penurunan fungsi adalah gen yang terlibat dalam sintesis kolesterol dan asam lemak. Selain itu, gen yang berasosiasi dengan diferensiasi epidermis, termasuk filamen keratin dan komponen *cornified envelop* juga mengalami penurunan fungsi. Peningkatan proses biologis dari respons inflamasi dan proses penyembuhan luka, aktivitas sitokin, dan aktivitas protease teramati pada kedua jenis penuaan. Ekspresi gen elastin meningkat hanya pada proses *photoaging* pada bagian yang terpapar sinar matahari, dan ekspresi tidak berubah pada bagian yang terlindung dari matahari. Penelitian ini mengindikasikan terjadinya perubahan elastisitas kulit yang dikenal dengan istilah “solar elastosis” (5).

Beberapa mekanisme yang diduga terlibat dalam proses induksi penuaan kulit diantaranya adalah terganggunya metabolisme lipid, berubahnya pensinyalan insulin dan STAT3, meningkatnya aktivitas gen apoptosis yang terkait dengan penurunan aktivitas gen FOXO1, penurunan aktivitas jun dan fos, diferensiasi ekspresi dari protein sitoskeletal (keratin 2A, 6A, dan 16A), komponen matriks ekstraseluler (PI3, S100A2, A7, A9, SPRR2B) dan protein yang terlibat dalam siklus sel (CDK, GOS2) (6).

KERUTAN DAN DEGRADASI KOLAGEN

Kerutan adalah lipatan yang terlihat pada kulit dan merupakan bagian alami dari proses penuaan. Kerutan berkorelasi dengan perubahan struktur kolagen dan kerentanannya terhadap degradasi. Variasi genetik dapat menentukan tingkat keparahan kerutan. Keseimbangan dari sintesis dan degradasi protein *extracellular matrix* (ECM) terganggu pada penuaan kulit. Hal ini menyebabkan terbentuknya kerutan pada kulit (7).

Degradasi ECM dipengaruhi oleh aktivitas dari anggota protein *matrix metalloproteinase* (MMP). Protein MMP disekresikan oleh keratinosit dan fibroblas kulit sebagai respons terhadap berbagai rangsangan seperti stres oksidatif, radiasi UV, dan sitokin. Setidaknya, ada 28 jenis MMP yang telah teridentifikasi. Proteinase tersebut diregulasi oleh beberapa tahapan molekuler seperti proses transkripsi, stabilitas mRNA, efisiensi translasional, kompartemen enzim, aktivasi pro-enzim, atau endositosis. Aktivitas protein-protein tersebut diregulasi oleh inhibitor jaringan spesifik yang disebut *tissue-specific inhibitors of matrix metalloproteinase* (TIMP). Selama proses penuaan kulit, peningkatan ekspresi MMP-1 dan MMP-3 bertanggung jawab atas degradasi kolagen pada kulit dan aktivitas TIMP menurun seiring terjadinya senesens fibroblas. Penelitian Vierkötter *et al.* mengindikasikan bahwa adanya variasi genetik pada gen MMP-1 dan MMP-3 berkorelasi dengan kerentanan terjadinya kerutan (7).

Genome Wide Association Study (GWAS) telah berhasil mengidentifikasi SNP pada gen STXBP5L, yaitu rs322458 yang berasosiasi dengan keparahan *photoaging*. Selain itu, SNP ini juga berasosiasi dengan kerutan dan pengenduran kulit. Protein yang disandi oleh STXBP5L terdiri dari 5 pengulangan WD40 (atau pengulangan B-transducin) dan domain C-terminal syntaxin-binding (STXB). Berdasarkan analisis bioinformatika, STXBP5L diduga terlibat dalam transportasi vesikel dan memiliki peran dalam eksositosis. Menariknya, gen ini juga berhubungan dengan risiko fibrosis hati pada populasi Kaukasian dengan infeksi hepatitis C kronis. STXBP5L diekspresikan pada beberapa jaringan, termasuk kulit, paru-paru juga jaringan tumor (8).

PENUTUP

Proses penuaan pada kulit tidak hanya dipengaruhi oleh faktor eksternal saja, melainkan dipengaruhi juga oleh faktor internal, termasuk genetik. Prodia *Skin and Hair Genomics* merupakan pemeriksaan genomik yang dapat mengidentifikasi kondisi dan tendensi kesehatan kulit serta rambut. Pemeriksaan ini terdiri dari 3 *chapter*, 6 grup dan 33 *trait* yang berkaitan dengan kondisi kulit dan rambut serta kecukupan nutrisinya. Salah satu grup yang dianalisis pada pemeriksaan ini adalah *Skin and Aging* yang meliputi 4 *trait* terkait penuaan kulit yaitu *age spot*, *antioksidan respons*, *skin glycation*, serta *wrinkles* dan *collagen degradation*. Dengan mengetahui faktor genetik terkait penuaan kulit secara personal, pasien dapat melakukan upaya pencegahan yang tepat sasaran dan juga menyesuaikan produk atau perawatan yang akan digunakan untuk mencegah penuaan.

Gianni Yosephine

Rujukan:

1. Makrantonaki E, Bekou V, Zouboulis CC. Genetics and skin aging. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(3):280-84.
2. Zouboulis CC, Makrantonaki E. Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clin Dermatol.* 2011;29(1):3-14.
3. Kaczvinsky JR, Jr., Grimes PE. Practical applications of genomics research for treatment of aging skin. *J Drugs Dermatol.* 2009;8(Suppl):s15-8.
4. Zahn JM, Kim SK. Systems biology of aging in four species. *Curr Opin Biotechnol.* 2007;18(4):355-59.
5. Robinson MK, Binder RL, Griffiths CE. Genomic-driven insights into changes in aging skin. *J Drugs Dermatol.* 2009;8(7 Suppl):s8-s11.
6. Lener T, Moll PR, Rinnerthaler M, Bauer J, Aberger F, Richter K. Expression profiling of aging in the human skin. *Exp Gerontol.* 2006;41(4):387-97.
7. Vierkötter A, Schikowski T, Sugiri D, Matsui MS, Krämer U, Krutmann J. MMP-1 and -3 Promoter Variants Are Indicative of a Common Susceptibility for Skin and Lung Aging: Results from a Cohort of Elderly Women (SALIA). *J Invest Dermatol.* 2015;135(5):1268-74.
8. Le Clerc S, Taing L, Ezzedine K, et al. A genome-wide association study in Caucasian women points out a putative role of the STXBP5L gene in facial photoaging. *J Invest Dermatol.* 2013;133(4):929-35.

PERAN CYFRA 21-1 DALAM MANAJEMEN KANKER PARU

PENDAHULUAN

Kanker paru tetap menjadi penyebab utama kematian akibat kanker secara global. Sekitar 85% dari semua kanker paru diklasifikasikan sebagai *Non Small Cell Lung Cancer* (NSCLC), termasuk di dalamnya adalah *squamous cell carcinoma* (SCC), *lung adenocarcinoma* (LAD), dan *large cell carcinoma* (LCC). Reseksi bedah adalah modalitas pengobatan yang paling menjanjikan untuk penyembuhan, akan tetapi pasien NSCLC berisiko kambuh setelah reseksi. Selain itu, sebagian besar pasien, sekitar 80%, di diagnosis pada stadium lanjut (1).

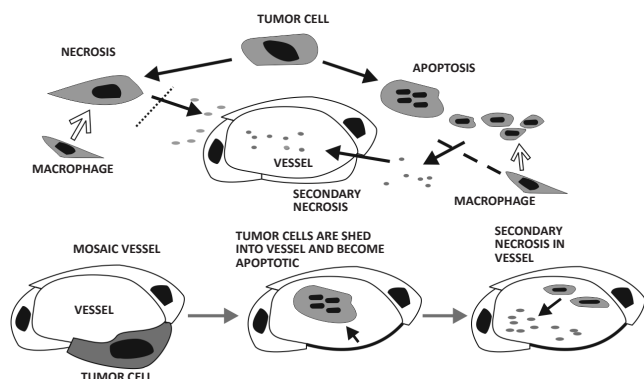
Angka kematian yang tinggi saat ini akan menurun jika kanker paru terdeteksi pada tahap awal. Di antara metode pengujian kanker paru yang tersedia, bronkoskopi direkomendasikan sebagai alat yang dapat diandalkan untuk pasien berisiko tinggi. Namun, aplikasi klinisnya memiliki keterbatasan yaitu tidak dapat dengan mudah diulang, dan tidak nyaman secara fisik bagi pasien. Pemeriksaan

pencitraan konvensional seperti radiografi dada, *computed tomography* dan pemeriksaan sitologi tidak cukup sensitif untuk diagnosis dini yang efektif. Penanda tumor serum telah terbukti sebagai kandidat yang sangat baik dan banyak digunakan oleh klinisi dalam diagnosis dini kanker. Diantara kandidatnya, penanda tumor CYFRA 21-1 dapat digunakan sebagai penanda rutin pada kanker paru (2).

CYFRA 21-1

CYFRA 21-1 adalah sebuah fragmen sitokeratin (CK) 19. CK adalah komponen utama mikrofilamen seluler dari sitoskeleton sel-sel epitel, termasuk sel-sel epitel bronkus. CK19 diekspresikan dalam epitel yang tidak terstratifikasi atau *pseudostratifikasi* yang melapisi epitel bronkial, dan dilaporkan diekspresikan secara berlebihan dalam jaringan kanker paru-paru. Ekspresi CYFRA 21-1 terlihat selama proses transformasi jaringan dari normal menjadi jaringan tumor (1). Filamen CK19 dilepaskan ke dalam aliran darah dalam bentuk fragmen terlarut dari sel-sel mati setelah mengalami degradasi proteolitik. Oleh karena itu, mereka dapat digunakan sebagai penanda tumor serum (3).

Mekanisme pelepasan CYFRA 21-1 terjadi pada sel-sel epitel neoplastik sebagai hasil dari peningkatan aktivitas protease dari caspase 3, suatu pengatur kaskade apoptosis. Pelepasan ini terjadi dalam sel selama tahap menengah dari apoptosis, sebagai konsekuensi dari aktivasi caspase 3, kemudian ke ruang ekstraseluler. Apoptosis menghasilkan fragmentasi sel menjadi pecahan badan apoptosis yang ditelan oleh sel tetangga dan makrofag. Badan apoptosis yang tidak ditelan makrofag akan hancur ('nekrosis sekunder') dan isinya kemudian dapat mencapai sirkulasi. Peningkatan nilai CYFRA 21-1 dalam darah dapat terukur karena fragmen CK19 dapat dikenali oleh dua antibodi monoklonal, yaitu KS 19.1 dan BM 19.21 (4).



Gambar 1. Mekanisme pelepasan CYFRA 21-1 (4).

CYFRA 21-1 UNTUK DIAGNOSIS

CYFRA 21-1 dapat digunakan untuk diagnosis NSCLC. CYFRA 21-1 juga telah diketahui berkorelasi positif dengan stadium penyakit. Studi meta-analisis yang dilakukan Fu L *et al.* (2019) dalam mengevaluasi nilai diagnostik CYFRA 21-1 menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas tes CYFRA 21-1 pada semua pasien NSCLC, masing-masing adalah 0,60 (95% CI 0,58, 0,61) dan 0,90 (CI 95% 0,89, 0,91), dihitung dengan menggunakan model efek acak bivariat. Studi ini juga menunjukkan nilai diagnostik CYFRA 21-1 yang lebih tinggi dari penanda tumor lainnya, seperti NSE dan CA-125. Pada studi ini terlihat bahwa nilai diagnostik tes CYFRA 21-1 untuk pasien SCC relatif lebih tinggi daripada LAD dan LCC. Hasil ini serupa dengan penelitian Liu *et al.* (2015) bahwa kasus SCC memiliki tingkat CYFRA 21-1 tertinggi; kelompok LAD adalah yang kedua; dan CYFRA 21-1 terendah terdeteksi pada kelompok LCC (3,5).

Diagnostic odds ratio (DOR) adalah indikator keseluruhan tunggal dari nilai akurasi diagnostik, yang mewakili frekuensi hasil tes positif di antara pasien dengan atau tanpa kondisi penyakit. Nilai DOR berkisar dari 0 hingga tak terbatas dimana nilai yang lebih tinggi menunjukkan kinerja diagnostik yang lebih baik. DOR 1,0 menunjukkan bahwa tes tidak dapat membedakan antara pasien dengan gangguan atau tanpa gangguan. Meta-analisis ini menemukan bahwa DOR rata-rata untuk diagnosis SCC adalah 27,30 (95% CI 17,68;42,16), yang menunjukkan tingkat akurasi keseluruhan yang relatif tinggi karena penelitian sebelumnya telah mencapai DOR 20,33 dalam diagnosis kanker paru. Secara keseluruhan hasil penelitian terbaru dari Fu L *et al.* (2019) menunjukkan nilai yang relatif tinggi dari akurasi tes CYFRA 21-1 pada pasien dengan SCC (3).

CYFRA 21-1 UNTUK PROGNOSIS DAN PREDIKTIF

Nilai CYFRA 21-1 yang tinggi menunjukkan prognosis yang lebih buruk. Peningkatan konsentrasi serum CYFRA 21-1 berhubungan dengan hasil yang buruk pada pasien NSCLC dengan beberapa pengobatan.

A. Pengobatan dengan Docetaxel

Docetaxel adalah salah satu agen sitotoksik yang paling banyak digunakan pada NSCLC. Secara khusus, monoterapi docetaxel adalah salah satu terapi standar untuk pasien NSCLC yang dirawat. Namun, meskipun docetaxel saat ini merupakan obat penting untuk NSCLC, penanda prediktif klinis untuk efek terapeutik docetaxel belum ditetapkan. Studi Sone K *et al.* (2017) menunjukkan bahwa konsentrasi

serum CYFRA 21-1 yang tinggi terkait dengan prognosis yang lebih buruk untuk monoterapi docetaxel pada pasien yang sebelumnya telah diobati (6). Penelitian Zhou T *et al.* (2016) bahkan menunjukkan persentase perubahan serum CYFRA 21-1 setelah menyelesaikan siklus pertama kemoterapi adalah dapat memprediksi efek pengobatan dan membantu dalam membuat keputusan awal untuk mengubah rejimen kemoterapi pada pasien dengan NSCLC stadium lanjut (7).

B. Pengobatan dengan Pemetrexed

Pemetrexed adalah salah satu agen sitotoksik yang paling banyak digunakan, dan sangat efektif untuk sel non-skuamosa NSCLC. Terapi dengan pemetrexed memperpanjang kelangsungan hidup keseluruhan (*overall survival*/OS) dan dapat ditoleransi tubuh dengan baik. Pemetrexed direkomendasikan sebagai terapi standar untuk non-skuamosa NSCLC stadium lanjut. Namun, penanda prediktif klinis untuk efek terapi kemoterapi berbasis pemetrexed belum ditetapkan. Studi Sone K *et al.* (2017) menunjukkan bahwa konsentrasi serum CYFRA 21-1 yang tinggi sebelum pengobatan adalah faktor prediktif dan prognostik terapi dengan pemetrexed yang dikombinasikan dengan terapi derivatif platinum pada pasien dengan non-skuamosa NSCLC (8).

C. Pengobatan dengan Tirosin Kinase Inhibitor (TKI)

TKI yang digunakan untuk menghambat reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) sangat efektif pada kanker paru NSCLC yang memiliki mutasi EGFR. Pada studi Takeuchi *et al* (2017) menunjukkan bahwa pasien yang diobati dengan EGFR-TKI dan memiliki konsentrasi serum CYFRA 21-1 yang meningkat mempunyai tingkat kesembuhan yang lebih pendek daripada pasien dengan konsentrasi CYFRA 21-1 normal. Lebih lanjut penelitian ini juga menunjukkan CYFRA 21-1 dikaitkan dengan *survival* yang lebih pendek bahkan pada pasien dengan *wildtype* atau status EGFR yang tidak diketahui, yang merupakan responden yang buruk terhadap terapi ini (9).

D. Pengobatan dengan Nivolumab

Nivolumab, yang merupakan pengobatan antibodi untuk *immune checkpoint inhibitor*, telah terbukti memberikan pertahanan hidup yang lebih baik dibandingkan docetaxel untuk pasien dengan kanker paru NSCLC sel skuamosa ataupun non-skuamosa. Studi terbaru yang dilakukan Shirasu *et al* (2018) menunjukkan bahwa konsentrasi serum CYFRA 21-1 dapat dijadikan prediktor independen dari efektivitas terapi nivolumab pada pasien dengan adenokarsinoma paru lanjut. Penelitian ini memberikan *cut-off* konsentrasi serum CYFRA 21-1 $\geq 2,2$ ng/mL dianggap sebagai prediktor kemanjuran terapi nivolumab pada pasien adenokarsinoma paru dan direkomendasikan untuk digunakan pada aplikasi klinis (10).

PENUTUP

Penanda tumor serum CYFRA 21-1 dapat digunakan untuk kanker paru NSCLC secara rutin. Pemanfaatan CYFRA 21-1 pada kanker paru dapat digunakan sebagai pemeriksaan untuk diagnosis kanker paru NSCLC terutama tipe SCC. Dari banyak studi, CYFRA 21-1 dapat digunakan secara luas untuk menilai prognosis dan prediktif pasien terhadap pengobatan kanker paru yang digunakan.

Rina Triana

Rujukan:

1. Xu Y, Xu L, Qiu M, Wang J, Zhou Q, Xu L, et al. Prognostic value of serum cytokeratin 19 fragments (Cyfra 21-1) in patients with non-small cell lung cancer. *Sci Rep.* 2015;5,9444.
2. Wang L, Wang D, Zheng G, Yang Y, Du L, Dong Z, et al. Clinical evaluation and therapeutic monitoring value of serum tumor markers in lung cancer. *Int J Biol Markers.* 2016;31(1):e80-7.
3. Fu L, Wang R, Yin L, Shang X, Zhang R, Zhang P. CYFRA21-1 tests in the diagnosis of non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Int J Biol Markers.* 2019;34(3):251-61.
4. Jose J, Pm S, Nirmal M, Susan S. Cyfra 21-1: An Overview. *Oral Max Path J.* 2013; 4(2): 368-71.
5. Liu L, Luo J, Xu Y, Ma Y. Comparison of serum CYFRA21-1, NSE and CEA, levels in patients with different pathological types of lung cancer. *Medical Journal of Wuhan University.* 2015; 4: 533-40.
6. Sone K, Oguri T, Ito K, Kitamura Y, Inoue Y, Takeuchi A, et al. Predictive Role of CYFRA21-1 and CEA for Subsequent Docetaxel in Non-small Cell Lung Cancer Patients. *Anticancer Res.* 2017;37(9):5125-31.
7. Zhao T, Jin Y, Mao G, Wei Y, Wu G, Ye X, et al. CYFRA 21-1 is an early predictor of chemotherapeutic effectiveness in advanced nonsmall cell lung cancer: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(52):e5748.
8. Sone K, Oguri T, Nakao M, Kagawa Y, Kurowaka R, Furuta H, et al. CYFRA 21-1 as a Predictive Marker for Non-small Cell Lung Cancer Treated with Pemetrexed-based Chemotherapy. *Anticancer Res.* 2017;37(2):935-39.
9. Takeuchi A, Oguri T, Sone K, Ito K, Kitamura Y, Inoue Y, et al. Predictive and Prognostic Value of CYFRA 21-1 for Advanced Non-small Cell Lung Cancer Treated with EGFR-TKIs. *Anticancer Res.* 2017;37(10):5771-76.
10. Shirasu H, Ono A, Omae K, Nakashima K, Omori S, Wakuda K, et al. CYFRA 21-1 predicts the efficacy of nivolumab in patients with advanced lung adenocarcinoma. *Tumour Biol.* 2018;40(2):1010428318760420.

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 5/2020

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