

Cystic Fibrosis: Review

I Gusti Agung Ari Kusuma Yana

Magister Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya

*E-mail: gunkke17@gmail.com

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a reversed autosomal genetic disease that originates from some white or caucasian races. This condition is caused by mutations in the CFTR gene, especially the CFTR Phe508del. If CFTR damage or error occurs then normal function will be disrupted and have a clinical impact on other organs or multiorgan. Complications such as the pancreas, liver, digestive tract, bone, genital, and respiratory tract that can cause most deaths in patients with cystic fibrosis. Malabsorption, inflammation, infection and lung obstruction are signs of cystic fibrosis. Therapy for cystic fibrosis is limited to the improvement of the airway mokus, recovery of infections maintained with antibiotics, improve physical health and nutrition of patients.

Keywords: Cystic fibrosis, mokus, airway respiration, gene mutation

Abstrak

Cystic fibrosis (CF) merupakan penyakit genetik autosomal yang mematikan yang diturunkan terutama oleh populasi ras putih atau kaukasia. Kondisi ini disebabkan oleh mutasi gen CFTR terutama CFTR Phe508del. Jika terjadi kerusakan atau kesalahan CFTR maka fungsi normal akan terganggu dan berdampak klinis pada organ yang lain atau multiorgan. Komplikasi seperti pada pankreas, hati, saluran pencernaan, tulang, genital, serta saluran pernafasan yang terutama dapat menyebabkan kematian paling banyak pada penderita cystic fibrosis. Kondisi malabsorpsi, inflamasi, infeksi dan obstruksi paru-paru kronis merupakan tanda-tanda dari cystic fibrosis. Terapi untuk cystic fibrosis sebatas pada pembersihan mokus saluran pernafasan, pencegahan infeksi yang presisten dengan antibiotik, meningkatkan kesehatan fisik dan gizi pasien.

Kata Kunci: Cystic fibrosis, mokus, saluran pernafasan, mutasi gen

■ Pendahuluan

Cystic fibrosis (CF) merupakan penyakit genetik autosomal yang mematikan yang diturunkan terutama oleh populasi ras putih atau kaukasia. Kondisi ini disebabkan oleh gen CFTR (*ATP binding cassette family*) dimana terjadi kesalahan pengkodean CFTR sehingga fungsi dalam transport ion masuk dan keluar sel pada permukaan apikal dari sel epitel sekretori di saluran pernapasan, pankreas, system pencernaan, kelenjar keringat dan organ lainnya menjadi terganggu. Sekitar 80.000 orang dengan penyakit CF di dunia yang paling banyak disebabkan oleh CFTR Phe508del[1]. Phe508del menghasilkan protein yang cacat dan tidak dapat lepas dari reticulum endoplasma serta penghapusan 3 nukleotida. Kondisi malabsorpsi, inflamasi, infeksi dan obstruksi paru-paru kronis merupakan tanda-tanda dari cystic fibrosis. Faktor lingkungan, genotype dan mutasi gen berhubungan dengan manifestasi cystic fibrosis. CFTR memiliki fungsi pada setiap jaringan yang berbeda-beda, jika terjadi kerusakan atau kesalahan CFTR maka fungsi normal akan terganggu dan berdampak klinis pada organ yang lain atau multiorgan. Komplikasi seperti pada pankreas dan usus dapat menyebabkan diabetes dan malabsorpsi lipid[2]. Pada hati dapat menyebabkan *liver disease*[3][4]. Dan pada sistem pernafasan terjadi obstruksi mukus saluran nafas dapat menjadi pemicu potensial inflamasi saluran nafas kronis dan kerusakan paru-paru[5]. Pada saluran pencernaan berpotensi menyebabkan *gastrointestinal disease*[6]. Pada usus besar dapat menyebabkan *fibrosing colonopathy*[7]. Pada tulang dapat memicu *low bone density*[8]. Cystic juga dapat mempengaruhi kesuburan sperma pada pasien pria[9] maupun pada wanita[10] yang berakibat menyebabkan *infertility*. Terapi untuk cystic fibrosis sebatas pada pembersihan mukus saluran pernafasan, pencegahan infeksi yang presisten

dengan antibiotik, meningkatkan kesehatan fisik dan gizi pasien.

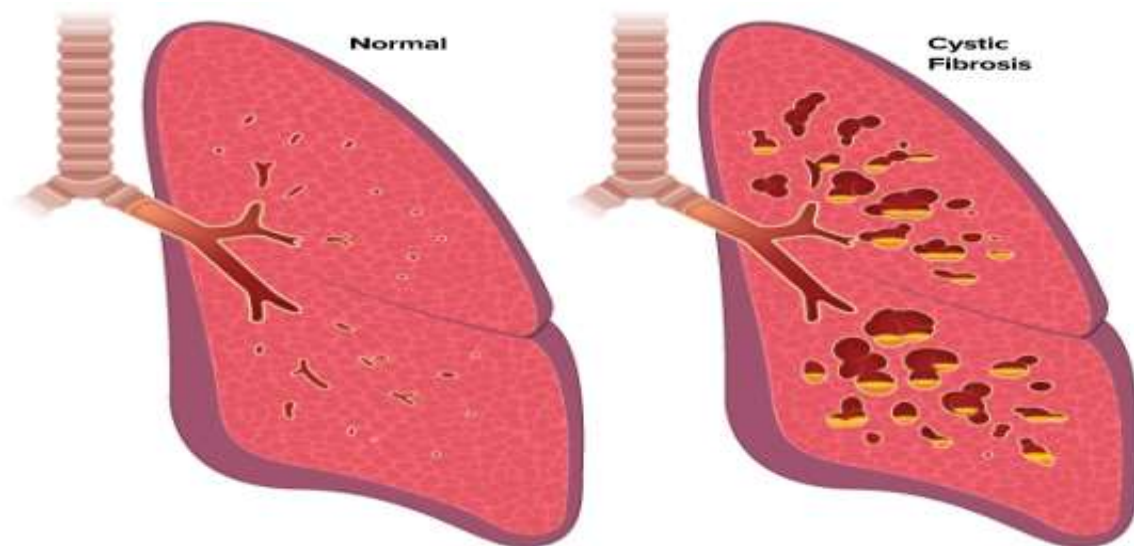
■ Manifestasi Klinis

Paru-paru

Disfungsi CFTR sangat berpengaruh terhadap paru-paru dimana penyebab utama kematian cystic fibrosis disebabkan oleh adanya gangguan pada saluran nafas (*lung disease*). Pada pasien dengan CF, disfungsi CFTR dapat menurunkan lapisan permukaan saluran pernafasan yang ditandai dengan mukus yang kental dan terjadi gangguan mekanisme pembersihan *mucoiliary*. Terjadi gangguan ini menyebabkan hipersekresi mukus yang menyebabkan penyumbatan mukus pada paru-paru (Gambar. 1) dan obstruksi saluran pernafasan. Disfungsi CFTR menyebabkan alkalinisasi organel intraseluler dan akumulasi ceramide, yang menyebabkan terjadi peningkatan kerentanan terhadap infeksi *Pseudomonas aeruginosa*. Konsumsi oksigen meningkat dikarenakan transportasi ion yang dipercepat, mengakibatkan terjadi gradien hipoksia dalam mukus. Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dapat beradaptasi terhadap lingkungan anaerobic dengan meningkatkan produksi alginate dan melalui pembentukan biofilm. Dalam respon terhadap infeksi, sitokin proinflamasi seperti TNF- α , dan mediator inflamasi lainnya seperti Leukotrien B4 dirilis dari sel epitel saluran pernafasan dan makrofag alveolar, mengakibatkan perekrutan neutrophil ke dalam saluran pernafasan. Ketika neutrophil mengalami apoptosis, neutrophil merilis DNANYa yang terakumulasi dan berkontribusi terhadap obstruksi saluran pernafasan. Pada host normal, protease (*neutrophil elastase*) dirilis dalam respon terhadap infeksi untuk mencerna bakteri, sementara jaringan paru-paru dilindungi oleh

adanya anti-protease. Pada pasien dengan CF infiltrasi neutrofil menghasilkan ketidakseimbangan protease dan antiprotease

saluran pernafasan. Kegagalan dan kerusakan pernafasan menyebabkan perburukan fungsi paru-paru secara progresif[11].



Gambar. 1. Mukus memblok saluran pernafasan[12]

Perbedaan pada gambar sebelah kiri merupakan saluran pernafasan normal sedangkan pada gambar kanan merupakan saluran pernafasan yang ditandai penyumbatan mukus yang dapat menyebabkan obstruksi saluran pernafasan akibat cystic fibrosis

Kelenjar Keringat

Fungsi normal CFTR dalam membran apikal area resorptif kelenjar keringat sebagai kanal ion untuk transportasi klorida serta mengaktivasi kanal Na pada epitel. Kemudian kanal ini akan secara efisien mengreabsorpsi NaCl dari keringat. Pada disfungsi CFTR terjadi abnormalitas dalam reabsorpsi elektrolit menyebabkan keringat yang disekresikan oleh kelear keringat mengandung konsentrasi NaCl yang tinggi. Pengukuran tersebut dapat dilakukan dengan cara pemberian agonis kolinergik kemudian keringat yang keluar diperiksa[13]. Dengan terjadinya disfungsi kemampuan saluran keringat untuk reabsorpsi NaCl, maka terjadi peningkatan konsentrasi Na dan Cl dalam keringat pada pasien cystic fibrosis

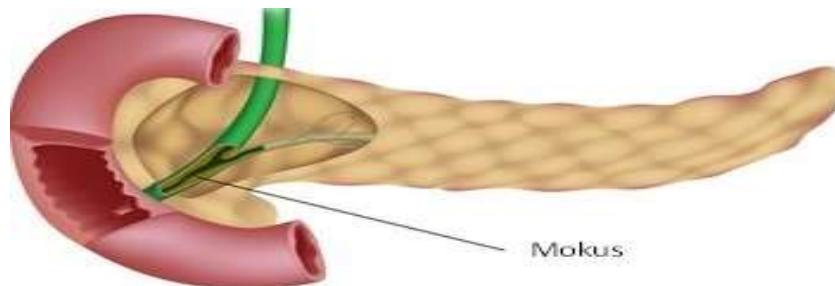
Pankreas

Fungsi normal pakreas yaitu pada saluran pankreas mengeksresikan enzim pankreas kedalam cairan yang kaya bikarbonat. Disfungsi

CFTR menyebabkan sekresi enzim pencernaan dan bikarbonat kedalam duodenum terhambat, terjadi obstruksi saluran pankreas. Seiring waktu, enzim pencernaan seperti amylase, lipase, dan protease terakumulasi dan mulai mencerna jaringan pankreas. Jaringan parut fibrosis yang menggantikan jaringan pankreas yang hancur sebagai cystic fibrosis. Tanpa enzim pencernaan, tubuh akan mengalami pencernaan lemak, protein dan karbohidrat yang buruk. Pada pasien CF sebanyak Sembilan puluh persen mengalami ketidakcukupan enzim pankreas ditandai dengan malnutrisi, penurunan penyerapan vitamin larut lemak seperti vitamin A, D, E dan K, tinja berlemak (*steatorrhea*) dan kegagalan bertahan hidup bahkan terjadi peningkatan sekunder konsentrasi serum lipase serta amilase akibat aoutodigestasi pankreas pada proses awal[2]. Proses kerusakan ini dapat menyebabkan pankreatitis kronis yang sangat nyeri atau tanpa gejala. Progresivitas kerusakan pankreas mempengaruhi fungsi endokrin, menyebabkan

intoleransi glukosa yang berkisar 5% pada usia 10-14 tahun hingga 13% pada usia 15-19 tahun ke

atas 50% pada pasien usia 30-50 tahun[7].



Gambar. 2. Mokus memblok pankreas[14]

Disfungsi CFTR ditandai dengan mokus memblok saluran pankreas dan saluran empedu yang menyebabkan sekresi enzim pencernaan terhambat mengakibatkan terjadi obstruksi saluran pankreas dan malnutrisi pada pasien cystic fibrosis

Hepatik

Fungsi CFTR adalah untuk memfasilitasi transportasi ion pada permukaan apikal dari lapisan sel intrahepatik dan ekstrahepatik saluran empedu dan kandung empedu. Protein CFTR berfungsi untuk mengatur cairan dan kandungan elektrolit empedu dengan meningkatkan sekresi klorida bilier apikal untuk membuat gradien transmembran Cl yang kemudian digunakan untuk meningkatkan aliran empedu melalui penukaran Cl-/HCO₃⁻ bersama dengan gerakan pasif air sehingga terjadi peningkatan fluiditas empedu serta alkalinisasi empedu. Pada pasien dengan CF, terjadi pengeluaran klorida dari dalam sel yang tidak normal menyebabkan perpindahan air dan natrium ke dalam empedu menurun dikarenakan mutasi gen CFTR. Sehingga, terjadi penurunan volume dan aliran empedu menyebabkan stasis dan obstruksi pada saluran biliary. Pada obstruksi kronis, terjadi inflamasi yang ditandai dengan lesi pada focal biliary cirrhosis. Perburukan bisa menjadi multifocal biliary cirrhosis dan hipertensi portal. Penyakit hati berkembang pada dekade pertama kehidupan. Penyakit hati yang serius tampak pada 13% sampai 25% anak-anak dengan CF. Perkembangan sirosis terkait sirosis bilier focal terjadi pada 20% sampai 30% pasien CF dan 5% sampai 10% terjadi sirosis multilobular. Komplikasi sirosis

multilobular meliputi perdarahan dari esofagus, hipersplenisme, asites, malnutrisi dan gangguan fungsi sintesis dengan koagulopati[3][4].

Gastrointestinal

Cystic fibrosis merupakan penyakit multisistem yang mempengaruhi saluran gastrointestinal. Keganasan GI yang paling umum pada CF adalah karsinoma usus besar dengan transplantasi paru meningkatkan risiko lebih lanjut. Studi skrining kolonoskopi pada pasien CF di atas 40 tahun telah menunjukkan polip adenomatosa pada sekitar 50% pasien, dan adenoma lanjut pada 25%. Terdapat juga Meconium ileus merupakan kondisi obstruksi intestinal ketika lahir, terjadi pada 20% bayi yang baru lahir dengan CF. Obstruksi usus terjadi pada 10% sampai 20% pasien cystic fibrosis, sindrom obstruksi usus distal dapat terjadi pada segala usia dan merupakan hasil dari penyumbatan usus sempurna atau sebagian[6].

Usus Besar

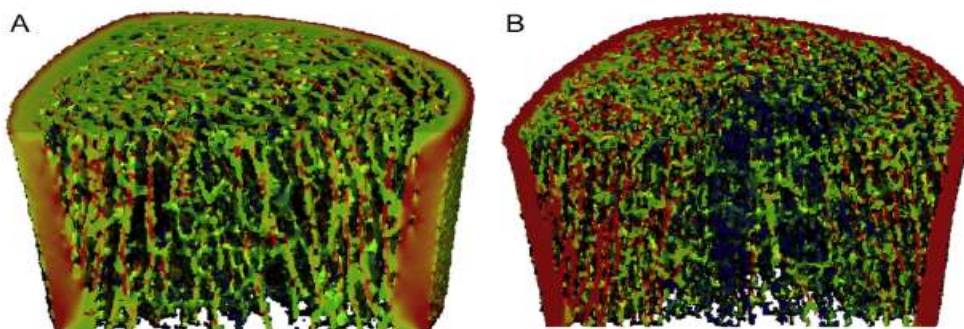
Pada pasien cystic fibrosis terjadi penebalan dinding usus besar secara melingkar dan intramural. Faktor risiko terjadi pada anak-anak umur dua sampai tujuh tahun, memiliki riwayat operasi usus, meconium ileus serta terjadi sindrom obstruksi usus bagian distal. Penebalan

dinding kolon menyebabkan penurunan motilitas dan penyempitan lumen yang dapat menyebabkan penyempitan saluran usus besar. Tanda klinis pada pasien yaitu sakit perut seperti emesis, sembelit, diare, hematochezia, anoreksia[7].

Tulang

Disfungsi CFTR mengakibatkan eksokrin pankreatin yang menyebabkan malabsorpsi vitamin K dan D yang larut dalam lemak, dimana kedua vitamin penting untuk kesehatan tulang. Vitamin K sangat penting untuk karboksilasi osteocalcin dan pembentukan tulang. Dan vitamin D yang kurang juga mengakibatkan penyerapan kalsium yang rendah dan memicu hiperparatiroid

dan meningkatkan resorpsi tulang dan berkontribusi menjadi low bone density pada pasien dengan cystic fibrosis. Cystic fibrosis dapat menurunkan kepadatan mineral tulang dan perubahan mikroarsitektur ditunjukkan oleh penurunan lebar kortikal dan ketebalan trabekuler. Disfungsi CFTR juga dapat mempengaruhi pembentukan tulang dimana terjadi penurunan jumlah osteoblast dan maturasi [8]. Pada pemeriksaan dengan *High Resolution Quantitative Computed Tomography* (HR-pQCT) terlihat perubahan mikroarsitektur tulang pada pasien sehat dengan pasien cystic fibrosis dimana pada pasien cystic fibrosis terjadi penurunan pematangan tulang (Gambar. 3).



Gambar. 3. Perubahan mikroarsitektur tulang[8]
Ditunjukkan pada gambar (A) merupakan tulang sehat sedangkan (B) merupakan tulang tidak sehat dimana terjadi penurunan pematangan tulang yang disebabkan oleh cystic fibrosis

Genital

Cystic Fibrosis dapat menyebabkan obstruksi utero pada vas deferens pada pria yang mengakibatkan terjadi infertility dan hypogonadism. Lebih dari 98% pria dengan cystic fibrosis akan mengalami obstruksi tersebut khususnya congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD). Mutasi gen CFTR juga mempengaruhi pematangan sperma yang dapat menyebabkan kecacatan sperma seperti azoospermia, oligospermia, motilitas sperma abnormal (*asthenospermis*) dan morfologi sperma abnormal (*teratospermia*) [9]. Cystic fibrosis juga mempengaruhi menstruasi dan infertility pada wanita. Menstruasi tidak normal disebabkan oleh

penekanan hipotalamus. Hipotalamus gonadotropin melepaskan hormon (GnRH) pulsatilitas yang menyebabkan penurunan frekuensi dan kontraksi gonadotropin (LH, FSH) centations sehingga terjadi anovulasi, folikel ovarium tidak ada perkembangan yang berkontribusi terhadap ketidakaturan menstruasi pada pasien wanita cystic fibrosis. Prevalensi infertility pada wanita juga tinggi. Wanita dengan cystic fibrosis dapat mengalami penurunan kesuburan. Pada serviks, disfungsi CFTR pada epitel dapat memicu penurunan lendir serviks yang kental. Lendir ini memblokir serviks dan merusak sperma yang masuk. Pada akhirnya, dapat mengubah bikarbonat sekresi, mengurangi

volume cairan uterus dan mengganggu kesuburan sperma kapasitas lisasi [10].

■ Manajemen Terapi

Terapi untuk cystic fibrosis sebatas pada pembersihan mokus saluran pernafasan, pencegahan infeksi yang presisten dengan antibiotik, meningkatkan kesehatan fisik dan gizi pasien. Terapi cystic fibrosis bervariasi untuk tiap-tiap negara, ras dan etnik.

Exercise dan fisioterapi

Berbagai intervensi untuk meningkatkan kesehatan dengan olahraga dilakukan seperti jogging, senam, atau olahraga ringan secara rutin dapat meningkatkan sistem imun tubuh untuk membantu dalam mengatasi cystic fibrosis. Latihan yang digunakan pada pasien cystic fibrosis yaitu latihan berjalan 6 menit, tes jalan kaki yang dimodifikasi dan tes langkah 3 menit. Latihan jalan kaki 6 menit dianggap sebagai ukuran yang sangat penting selama persiapan untuk transplantasi paru pada pasien cystic fibrosis. Baik pelatihan aerobik dan anaerobic bermanfaat dalam cystic fibrosis[15]. Fisioterapi merupakan salah satu pengobatan dalam pembersihan sekresi jalan nafas pada pasien cystic fibrosis. Teknik pembersihan jalan nafas yang paling sering dilakukan melalui postural drainage. Penilaian efektivitas fisioterapi didasarkan pada pengukuran volume dahak, fungsi paru dengan spirometry, frekuensi rawat inap dan kualitas hidup[11]. Fisioterapi bertujuan untuk memastikan dalam pembersihan jalan pernafasan yang memadai secara kontinu serta meminimalkan jumlah tekanan positif yang dihasilkan di dalam paru-paru pasien[15].

Terapi Anti inflamasi

Respon inflamasi terjadi diakibatkan oleh leukotriene B4 reseptor antagonis yang dihasilkan oleh makrofag dan polymorphonuclear neutrophils. Antiinflamasi yang digunakan untuk pasien cystic fibrosis adalah antiinflamasi nonsteroid khususnya ibuprofen. Dosis tinggi

ibuprofen dapat memperlambat penyakit paru-paru pada anak-anak dan mencegah perburukan fungsi paru-paru pada individu dengan FEV₁ > 60%[11].

Terapi mukolitik

N-acetylsistein

N-acetylsistein merupakan golongan mukolitik dengan mekanisme meningkatkan kadar glutathione antioksidan intrasel yang dapat memproteksi jaringan dari kerusakan yang disebabkan pergerakan kerusakan oleh neutrophil pada paru-paru. N-acetylsistein diberikan secara oral dalam dosis tinggi 0,6 sampai 1,0 g sebanyak tiga kali sehari, selama sebulan. Dosis tinggi tersebut memiliki potensi untuk mengatasi *intertwined redox* dan inflamasi yang terkait pada cystic fibrosis[16].

Dornase alfa

Dornase alfa merupakan rekombinasi manusia atau human deoxyribo nuclease (DNase), suatu enzim yang secara selektif memotong DNA. Dornase alfa menghidrolisis DNA yang berada dalam lendir atau dahak dan mengurangi viskositas lendir atau dahak sehingga dapat meningkatkan pembersihan saluran pernafasan. Sehingga dapat mengurangi eksaserbasi dan dapat meningkatkan fungsi paru-paru[16][17].

Terapi Inhalasi

Terapi inhalasi pada cystic fibrosis menggunakan larutan salin hipertonis. Terapi ini direkomendasikan untuk pasien berusia 6 tahun ke atas dengan dosis standarnya 7%. Mekanisme kerja larutan salin hipertonis meningkatkan hidrasi permukaan saluran pernafasan, menginduksi pengeluaran lendir, serta meningkatkan fungsi mukosiliar sehingga dapat meningkatkan fungsi, mengurangi eksaserbasi dan meningkatkan kualitas hidup[11]. Terapi inhalasi terbaru yaitu menggunakan larutan xylitol hipertonis. Dimana larutan xylitol hipertonis untuk pengobatan dari eksaserbasi CF pada

pasien rawat inap ditoleransi dengan baik dan memiliki efektivitas yang sama seperti larutan salin hipertonis[18].

Terapi Antibiotik

Antibiotik pada cystic fibrosis digunakan sebagai terapi profilaksis, eksaserbasi, suppression dan eradication. Bakteri pathogen bervariasi sesuai usia yang ditemukan pada paru-paru penderita cystic fibrosis. Bakteri yang paling umum yaitu pada masa bayi terdapat *S.aureus* dan meningkat pada masa kanak-kanak dan *P.aeruginosa* paling banyak terdapat pada masa remaja dan dewasa. Bakteri gram negatif oportunistik ini jika tidak ditangani akan menjadi kronis sehingga dapat menurunkan atau memperburuk fungsi paru-paru. Terapi berbeda-beda di setiap Negara[11]. Di Eropa merekomendasikan penggunaan antistaphylococcal seperti flucloxacillin yang dapat mengurangi pathogen *S.aureus*. Di Amerika yang paling umum digunakan adalah tobramycin. Tobramycin diberikan dengan dosis 300 mg atau secara inhalasi dengan dosis 112 mg dua kali sehari dan juga dapat diberikan secara intravena dengan dosis 10mg/kg/hari. Terapi lain seperti aztreonam dapat juga diberikan dimana dapat mengurangi pathogen *P.aeruginosa* dan dapat meningkatkan fungsi paru-paru serta berat badan yang signifikan pada pasien. Formulasi liposom amikasin sebagai alternatif baru. Formula ini memiliki mekanisme yang mirip dengan tobramycin dapat meningkatkan fungsi paru-paru dengan ciri khasnya penguraian oleh lipid rhamnolipid bakteri yang secara efektif aktif pada lokasi pemberian[19].

Terapi CFTR

Terdapat enam klasifikasi mutasi CFTR, antara lain mutasi kelas (I) menyebabkan sebagian atau semua berkurangnya produksi CFTR fungsional, sebagai akibat dari premature termination codon (PTC). Mutasi kelas (II) menyebabkan terjadinya kesalahan lipatan protein dan kegagalan trafficking ke permukaan sel. Mutasi kelas (III) terutama pada mutasi gating,

terjadi kegagalan pembukaan respon terhadap sinyal intrasel. Mutasi kelas (IV) terjadi penurunan konduktansi ion. Mutasi kelas (V) terjadi mutasi splicing yang menyebabkan penurunan jumlah protein CFTR. Mutasi kelas (VI) terjadi penurunan stabilitas CFTR yang menyebabkan pengurangan kelangsungan hidup pasien[20]. Pemahaman yang lebih baik tentang mutasi CFTR membantu mengidentifikasi faktor-faktor risiko yang terjadi serta mengarah pada terapi pengobatan baru. Terapi baru sedang dikembangkan terhadap beberapa kelas mutasi[11][20].

Terapi Potensiator

Terapi ini memiliki target utama yaitu mutasi CFTR dimana glisin telah digantikan oleh asam aspartat pada posisi 551 (G551D) dan mengganggu saluran gating. Penggunaan ivacaftor dapat meningkatkan signifikan pada FEV1 (peningkatan 10% absolut), 55% lebih kecil kemungkinan terjadi eksaserbasi paru, peningkatan berat badan, serta kualitas hidup. Uji klinis telah dilakukan pada anak-anak yang berusia 2 sampai 5 tahun dimana obat ini aman dan dapat memperbaiki biomarker CFTR. Contoh obat potensiator yaitu ivacaftor[11][21].

Terapi Kombinasi

Disfungsi CFTR yang disebabkan F508del ini bersifat multifaktor dengan pemrosesan protein yang tidak sempurna dan trafficking ke permukaan sel, menurunkan saluran gating, dan perubahan yang tinggi di permukaan sel. Kerusakan ini dapat diatasi sebagian dengan kombinasi modulator CFTR. Korektor seperti lumacaftor dan tezacaftor membantu dalam memproses dan trafficking protein ke permukaan sel dan ivacaftor potensiator mengatasi kekurangan gating. Korektor beraksi dengan cara melengkapi dan memodifikasi primary defects dalam kesalahan pemasangan, kesalahan pemrosesan serta mutasi F508del CFTR. Ketika korektor menuju ke permukaan sel, potensiator, ivacaftor berfungsi sebagai pembuka jalur ke saluran CFTR. Terapi kombinasi terbaru yaitu

ivacator plus tezacaftor plus elexacaftor dimana merupakan rekomendasi untuk pengobatan cystic fibrosis saat ini[22]. Sehingga terapi kombinasi dapat memperbaiki FEV₁ lebih baik untuk pasien cystic fibrosis dan mengurangi eksaserbasi serta meningkatkan kualitas hidup pasien[23][24]

Terapi Transplantasi Paru

Pasien dengan stadium akhir CF direkomendasikan untuk menjalankan terapi transplantasi paru. Suatu penelitian retrospektif mengatakan bahwa pasien CF yang telah menjalankan terapi transplantasi paru memiliki kelangsungan hidup jangka panjang yang baik dimana kelangsungan hidup rata-rata hingga sepuluh tahun. Dengan adanya terapi transplantasi paru secara signifikan dapat menurunkan angka kematian pada pasien stadium akhir cystic fibrosis[25]

■ Kesimpulan

Dari hasil penelusuran pustaka dan pembahasan yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa penyakit cystic fibrosis merupakan penyakit mutasi gen CFTR. Disfungsi CFTR yang paling banyak menyebabkan cystic fibrosis adalah CFTR F508del. Cystic fibrosis merupakan penyakit multiorgan yang dimana dapat menyebabkan komplikasi pada beberapa organ seperti pada pankreas, hepar, saluran pencernaan, kesuburan pria maupun wanita, tulang, serta paling berbahaya pada saluran pernafasan yang paling banyak menyebabkan kematian pada pasien. Terapi yang digunakan untuk cystic fibrosis belum ada hanya sebatas pada pembersihan mokus saluran pernafasan, pencegahan infeksi yang presisten dengan antibiotik, meningkatkan kesehatan fisik dan gizi pasien. Dimana terapi paling banyak berfokus pada saluran pernafasan dikarenakan penyebab kematian utama pada pasien cystic fibrosis

■ Daftar Pustaka

- [1] Doull I. Cystic fibrosis 2019: Year in review. *Paediatr Respir Rev* 2020;12–5. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.04.001>.
- [2] Kristensen M, Prevaes SMPJ, Kalkman G, Tramper-Stranders GA, Hasrat R, de Winter- de Groot KM, et al. Development of the gut microbiota in early life: The impact of cystic fibrosis and antibiotic treatment. *J Cyst Fibros* 2020;19:553–61. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.04.007>.
- [3] Thornton T, Pillai A. Encephalopathy in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2020;3–10. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.03.003>.
- [4] Sakiani S, Kleiner DE, Heller T, Koh C. Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis. *Clin Liver Dis* 2019;23:263–77. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.12.008>.
- [5] Bragonzi A, Horati H, Kerrigan L, Ivan N, Scholte BJ, Weldon S. Inflammation and host-pathogen interaction: Cause and consequence in cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.10.004>.
- [6] Hough NE, Chapman SJ, Flight WG. Gastrointestinal malignancy in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.03.002>.
- [7] Garcia AM, Dorsey J. 52 - Nonpulmonary Manifestations of Cystic Fibrosis. Ninth Edit. Elsevier Inc.; 2019. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44887-1.00052-3>.
- [8] Anabtawi A, Le T, Putman M, Tangpricha V, Bianchi ML. Cystic fibrosis bone disease: Pathophysiology, assessment and prognostic implications. *J Cyst Fibros* 2019;18:S48–55. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.018>.
- [9] Yoon JC, Casella JL, Litvin M, Dobs AS. Male reproductive health in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2019;18:S105–10. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.007>.
- [10] Hughan KS, Daley T, Rayas MS, Kelly A, Roe A. Female reproductive health in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2019;18:S95–104. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.024>.
- [11] Edmondson C, Davies JC. Current and future treatment options for cystic fibrosis lung disease: Latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Chronic Dis* 2016;7:170–83. <https://doi.org/10.1177/2040622316641352>.

- [12] Chris Woolston. Long a paradigm of how a faulty gene can cause disease, CF is now treated by leading-edge therapies targeting specific mutations. *Moving Forward with Cystic Fibrosis* 2018;10.1146/knowable-052518-011301. <https://www.knowablemagazine.org/article/health-disease/2018/moving-forward-cystic-fibrosis> (accessed August 1, 2020).
- [13] Brown SD, White R, Tobin P. Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Am Acad Physician Assist* 2017;30:23–7. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000515540.36581.92>.
- [14] National Library of Medicine (US). Cystic Fibrosis. Genetics Home Reference [Internet] 2020. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/cystic-fibrosis> (accessed August 1, 2020).
- [15] Button BM, Wilson C, Dentice R, Cox NS, Middleton A, Tannenbaum E, et al. Physiotherapy for cystic fibrosis in Australia and New Zealand: A clinical practice guideline. *Respirology* 2016;21:656–67. <https://doi.org/10.1111/resp.12764>.
- [16] Henke MO, Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2007;8:24–9. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2007.02.009>.
- [17] Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:802–8. <https://doi.org/10.1164/rccm.200812-1845PP>.
- [18] Singh S, Hornick D, Fedler J, Launspach JL, Teresi ME, Santacrose TR, et al. Randomized controlled study of aerosolized hypertonic xylitol versus hypertonic saline in hospitalized patients with pulmonary exacerbation of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020;19:108–13. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.06.016>.
- [19] Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018;17:153–78. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>.
- [20] Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet* 2016;388:2519–31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6).
- [21] Hoy SM. Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor: First Approval. *Drugs* 2019;79:2001–7. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01233-7>.
- [22] Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med* 2019;381:1809–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908639>.
- [23] Mahase E. Cystic fibrosis: Triple therapy shows promising results. *BMJ* 2019;367:6347. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6347>.
- [24] Bear CE. A Therapy for Most with Cystic Fibrosis. *Cell* 2020;180:211. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.032>.
- [25] Yeung JC, Machuca TN, Chaparro C, Cypel M, Stephenson AL, Solomon M, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis. *J Hear Lung Transplant* 2020;39:553–60. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.02.010>.