

PERAN MELANOCORTIN RECEPTOR (MCR) TIPE 3 SEBAGAI FAKTOR PROTEKTIF PADA PNEUMONIA GERIATRI : STUDI LITERATUR

Dicky Wahyudi^{1*}, Diniwati Mukhtar², Tjandra Yoga Aditama³, Himmi Marsiati⁴

¹⁻⁴Universitas Yarsi

^{*}Email Korespondensi: dicky.wahyudi@unja.ac.id

Abstract: Role of Melanocortin Receptor (MCR) Type 3 as A Protective Factor in Geriatric Pneumonia: A Literature Study. The elderly are a high-risk group for pneumonia. In elderly pneumonia, clinical signs are often atypical, and there is a greater risk of organ failure (respiratory, renal, or cardiac), significant loss of function, and, therefore, a poorer prognosis. This is based on the presence of pathogen microaspiration that will induce host defenses. Several endogenous inflammation modulators including melanocortin have been shown to inhibit the inflammatory process and help prevent tissue damage. Melanocortin peptides have been shown to downregulate activation of nuclear factor-kappa beta and consequently, cytokine synthesis in the early phase will induce anti-inflammatory proteins. The known presence of MC3R receptors on alveolar macrophages suggests it is functionally active. MC3R is mainly involved in immunomodulatory effects. Activation of MC3R not only reduces the production of pro-inflammatory mediators but can regulate cell differentiation as well as leukocyte chemotaxis. Melanocortin can currently be added to most pro-resolution mediators through its ability to enhance phagocytosis and efferocytosis. However, there has been no data related to MC3R in geriatric pneumonia patients so far. It is expected that the nature of MC3R will determine other functions/biological properties of melanocortin in the aspect of inflammation resolution in geriatric pneumonia cases.

Keywords: Melanocortin Receptor, Pneumonia, Protective Factor

Abstrak: Peran Melanocortin Receptor (MCR) Tipe 3 Sebagai Faktor Protektif Pada Pneumonia Geriatri : Studi Literatur. Usia lanjut menjadi salah satu faktor risiko paling penting untuk pneumonia. Pada kelompok lanjut usia yang menderita pneumonia, tanda-tanda klinis seringkali tidak khas, dan terdapat risiko lebih besar untuk mengalami kegagalan organ (pernapasan, ginjal atau jantung), kehilangan fungsi yang lebih besar dan, akibatnya, prognosis yang lebih buruk. Hal ini didasari oleh adanya mikroaspirasi patogen yang akan menginduksi pertahanan host. Sejumlah modulator peradangan endogen termasuk melanokortin terbukti dapat menghambat proses inflamasi dan membantu mencegah kerusakan jaringan. Peptida melanokortin telah terbukti menurunkan regulasi aktivasi nukleus faktor-kappa beta dan akibatnya sintesis sitokin pada fase awal akan menginduksi protein anti-inflamasi. Diketahui keberadaan reseptor MC3R pada makrofag alveolar menunjukkan aktif secara fungsional. MC3R terutama terlibat dalam efek imunomodulator. Aktivasi MC3R tidak hanya mengurangi produksi mediator pro-inflamasi, namun dapat mengatur diferensiasi sel serta kemotaksis leukosit. Melanokortin saat ini dapat ditambahkan ke sebagian besar mediator pro-resolusi melalui kemampuannya untuk meningkatkan fagositosis dan eferositosis. Namun, sejauh ini belum ada data terkait MC3R pada pasien pneumonia geriatri. Diperkirakan sifat MC3R akan menentukan fungsi lain/sifat biologis melanokortin dalam aspek resolusi inflamasi pada kasus pneumonia geriatrik.

Kata Kunci : Faktor protektif, Melanocortin Receptor, Pneumonia

PENDAHULUAN

Pneumonia adalah salah satu bentuk infeksi saluran pernapasan akut yang paling sering disebabkan oleh virus atau bakteri (World Health Organization, 2024) dan merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien lanjut usia (Cabre, 2009). Perkiraan kejadian pneumonia komunitas di seluruh dunia bervariasi antara 1,5 hingga 14 kasus per 1000 orang-tahun dan dipengaruhi oleh geografi, musim, dan karakteristik populasi (Tsoumani et al., 2023). Data Riskesdas Indonesia tahun 2018, penderita pneumonia meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Pada kelompok usia 55-64 tahun mencapai 2,5%, pada kelompok usia 65-74 tahun sebesar 3,0% dan pada kelompok usia 75 tahun keatas mencapai 2,9%. (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI, 2018).

Pada kelompok lanjut usia yang menderita pneumonia, tanda-tanda klinis seringkali tidak khas, dan terdapat risiko lebih besar untuk mengalami kegagalan organ (pernapasan, ginjal atau jantung), kehilangan fungsi yang lebih besar dan, akibatnya, prognosis yang lebih buruk (Lee et al., 2013). Karena gambaran penyakit bervariasi dari satu penyakit ringan yang dapat ditangani sebagai pasien rawat jalan hingga penyakit parah yang memerlukan perawatan di unit perawatan intensif, diagnosis dini dan menentukan tingkat perawatan yang tepat penting untuk meningkatkan luaran pasien (Lu et al., 2019).

Awalnya patogen berkoloni di faring, dilanjutkan dengan mikroaspirasi, yaitu mekanisme masuknya ke saluran pernapasan bagian bawah, yang selanjutnya patogen tersebut akan menginduksi pertahanan host (Regunath et al., 2024). Untuk membantu penyelesaian respons ini, sejumlah modulator peradangan endogen diproduksi, termasuk annexin 1, galektin, lipoksin, dan melanokortin dan hal ini telah terbukti menghambat perdagangan leukosit dan membantu mencegah kerusakan jaringan (Getting et al., 2008).

Peptida melanokortin (misalnya hormon perangsang α -melanocortin, α -MSH) berasal dari molekul prekursor yang lebih besar yang disebut gen pro-opiomelanocortin (POMC) dan mengarahkan efek biologisnya melalui aktivasi subkelompok reseptor berpasangan G-protein, yang disebut reseptor melanocortin (MCRs) (Getting, 2006). Hingga saat ini, ada lima MCR telah diidentifikasi dan semuanya berpasangan positif dengan adenilat siklase, memberi sinyal melalui protein kinase dengan agonis pada reseptor ini yang menyebabkan peningkatan cAMP intraseluler. Peptida melanocortin telah lama dilaporkan memiliki efek anti-inflamasi pada banyak studi eksperimental inflamasi akut dan kronis, termasuk penyakit inflamasi usus (Rajora et al., 1997), arthritis (Getting et al., 2002), dan inflamasi sistemik (Raap et al., 2003). Peptida melanokortin telah terbukti menurunkan regulasi aktivasi nukleus faktor-kappa beta dan akibatnya sintesis sitokin dalam beberapa jam pertama menginduksi protein anti-inflamasi hemeoksigenase-1 (Lam et al., 2005) dan IL-10 (Lam et al., 2006).

Analisis in vitro mengidentifikasi keberadaan dua reseptor (MC1 dan MC3R) pada makrofag alveolar dan menunjukkan bahwa MC3R aktif secara fungsional. MC3R terutama terlibat dalam efek imunomodulator. Eksperimen in vivo mengkonfirmasi bahwa peptida melanokortin memiliki manfaat dalam menghambat akumulasi leukosit dan pemanfaatan agen farmakologis selektif dan tikus yang dimodifikasi secara genetik membuktikan ada peran khas MC3R dalam memediasi efek perlindungan peptida melanokortin pada peradangan paru (Getting, 2006). Namun, sejauh ini belum ada data terkait MC3R pada pasien pneumonia geriatri.

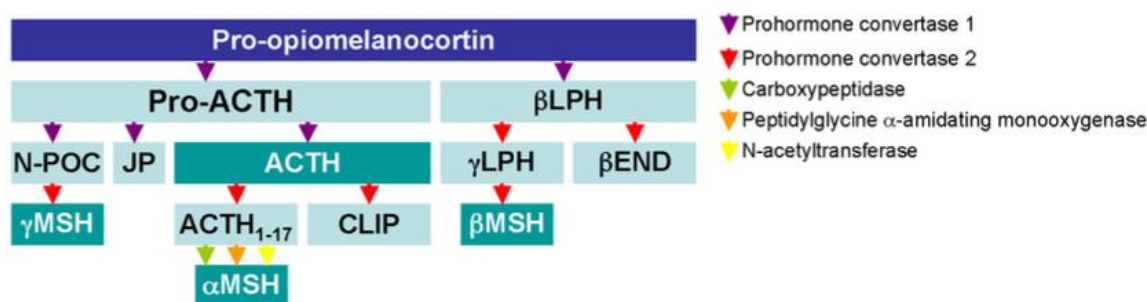
BIOLOGIKAL SISTEM MELANOKORTIN

Melanokortin berasal dari pembelahan proteolitik proopiomelanocortin (POMC), suatu hormon yang awalnya diperkirakan hanya diekspresikan di dalam hipofisis. Namun, saat ini menunjukkan bahwa POMC juga diekspresikan dalam sel dan

jaringan perifer (Patel et al., 2011). Enzim proprotein convertase 1 (PC1) dan 2 (PC2) termasuk dalam keluarga proteinase serin tipe subtilisin/kexin yang juga mencakup furin, PC4, PACE4, PC5/6, dan PC7/LPC/PC8. Aktivitasnya terhadap residu dirangkaian basa tunggal dan/atau berpasangan dalam rangkaian POMC menghasilkan peptida melanokortin; adrenokortikotropin (ACTH), hormon perangsang α -, β -, γ -melanosit. PC1 mengarah pada pembentukan pro-ACTH1-39 dan β -lipotropin full-length. PC1 selanjutnya membelah β -lipotropin untuk menghasilkan γ -lipotropin dan β -endorphin, dan pro-ACTH untuk menghasilkan N-pro-opiocortin (POC), bergabung dengan peptida, dan ACTH. Aktivitas akhir PC2 menghasilkan produksi ACTH1-17 dan peptida lobus perantara seperti kortikotropin (dari ACTH), γ MSH (dari N-POC), dan β -MSH (dari β -lipotropin). Alpha-MSH (α MSH) dihasilkan oleh aksi gabungan karboksipeptidase (CPE), peptidylglycine alpha-amidating mono-oxygenase (PAM), dan N-acetyltransferase (N-AT) pada ACTH1-17 (Gambar 1) (Mountjoy, 2010).

Aktivitas biologis ACTH dan MSH terjadi melalui aktivasi reseptor melanocortin (MC) yang lima diantaranya telah diketahui sejauh ini.

Terdiri dari tujuh transmembran yang digabungkan dengan protein G tipe-s sehingga digabungkan secara positif dengan adenilat siklase; aktivasinya mengarah pada peningkatan cAMP intraseluler dan, mungkin sebagian independen darinya, penurunan regulasi aktivasi faktor-kappa beta nuklear (Gantz & Fong, 2003; Wikberg et al., 2000). MC1 adalah reseptor yang diekspresikan pada melanosit, bertanggung jawab atas kontrol MSH terhadap pigmentasi kulit, sedangkan MC2 adalah reseptor ACTH kanonik, diekspresikan pada sel adrenal dan bertanggung jawab atas sintesis dan pelepasan glukokortikoid. MC lainnya memiliki fungsi biologis yang kurang jelas. Dalam sistem saraf pusat, MC4 secara aktif dipelajari perannya dalam pengendalian makan, nyeri, dan kesehatan seksual; MC5 mungkin memodulasi aktivitas kelenjar eksokrin (Gantz & Fong, 2003). MC3 mungkin melakukan kontrol terhadap metabolisme energi (Butler et al., 2000), namun penelitian sebelumnya telah menunjukkan peran modulasi yang penting untuk reseptor ini dalam kontrol respon inflamasi (Getting et al., 2002). Menariknya sekarang terdapat banyak bukti bahwa MC, terutama MC1, MC3, dan MC5 didistribusikan pada sel perifer (Catania et al., 2010).



Gambar 1. Proses biokimia produk gen POMC pada hipofisis (Patel et al., 2011).

Reseptor Melanokortin

Reseptor melanocortin adalah keluarga lima reseptor berpasangan G-protein tujuh-transmembran (GPCR) dan merupakan GPCR terkecil yang diketahui. Domain transmembrannya berbentuk alfa-heliks dengan motif asam aspartat-arginin-tirosin dari domain TM3 dan mengandung sistein di ujung C

(Yang, 2011). Gen reseptor melanokortin manusia terletak pada ekson tunggal di dalam autosom. Pada manusia, MC1R terdapat pada kromosom 16, MC3R terdapat pada kromosom 20, sedangkan MC2R, MC4R, dan MC5R terdapat pada kromosom 18. (Switonski et al., 2013) Homologi urutan di antara reseptor berkisar antara 38 hingga 60%, dengan

MC2R menunjukkan homologi paling sedikit dengan reseptor lainnya (Roy et al., 2011). Setiap reseptor digabungkan dengan adenilat siklase, memicu pembentukan cAMP dan mengaktifkan protein kinase C. Hal ini menyebabkan masuknya kalsium ekstraseluler yang mengakibatkan aktivasi IP3. IP3 kemudian mengaktifkan jalur MAPK, dan JAK-STAT (Zhang et al., 2009). Reseptornya tersebar luas di seluruh tubuh, menunjukkan banyak sekali afinitas ligan, distribusi jaringan dan sel, dan efek periferanya (Cone, 2006). MC3R, peptida sepanjang 361 asam amino yang dikodekan pada kromosom 20, adalah reseptor melanokortin yang paling tidak selektif, mengikat keempat melanokortin dengan afinitas yang sama (Gantz et al., 1993). MC3R diekspresikan pada makrofag dan sel epitel usus. Hal ini juga ditemukan di limfosit, otak, jantung, dan jaringan plasenta, serta otot rangka (Bertolini et al., 2009).

Melanokortin diekspresikan dan aktif secara fungsional pada makrofag. Studi terdahulu melaporkan peningkatan akumulasi cAMP pada makrofag RAW 264.7 (terbukti mengekspresikan MC1R dan MC3R tetapi tidak MC5R) pada inkubasi α MSH (pan agonist), menunjukkan adanya MCR yang aktif secara fungsional pada permukaan sel. Produksi α MSH oleh sel-sel ini juga dicatat dengan peningkatan lebih lanjut dari respon terhadap stimulasi TNF α . Kedua bukti ini bersama dengan aksi anti-inflamasi α MSH untuk mengurangi pelepasan oksida nitrat oleh makrofag RAW 264.7 yang menunjukkan bahwa α MSH dapat bertindak secara autokrin/parakrin dengan melawan efek pro-inflamasi dari sitokin. Sirkuit autokrin serupa muncul di penelitian terakhir dengan sel THP-1 monosit/makrofag manusia (Patel et al., 2011).

AKTIVITAS ANTI-INFLAMASI RESEPTOR MELANOKORTIN TIPE 3

Efek Anti-Inflamasi MC3R pada Makrofag

Sebelumnya kepustakaan yang berkembang menunjukkan aktivitas

anti-inflamasi agonis melanokortin hanya melalui aktivasi MC1R lipton (Lipton & Catania, 1997; Luger A et al., 2003). Kemudian ada studi yang menggunakan dua kelompok tikus model dimana satu membawa MC1R non-fungsional (tikus yellowe/e) dan yang lainnya untuk MC3R (tikus Mc 3r -/-), kemudian disimpulkan bahwa MC3R dapat digunakan sebagai agonis dengan sifat anti-inflamasi. Makrofag peritoneum primer yang dikultur dari tikus yellowe/e diobati dengan [D-Trp8] γ MSH yang menunjukkan peningkatan akumulasi cAMP yang bergantung pada dosis, efeknya terbalik dengan adanya antibodi terhadap MC3R. Pelepasan kemokin KC dihambat dengan adanya [D-Trp8] γ MSH dengan antagonis protein terkait agouti (AGRP) yang menghilangkan efek penghambatannya (Patel et al., 2011).

Dalam penelitian lain, tikus model yang diberi ACTH disuntik dengan kristal MSU untuk menginduksi peritonitis. Penurunan akumulasi PMN diamati pada rongga peritoneum tikus yang diterapi dengan ACTH dibandingkan dengan kontrol, data ini ditunjukkan dari penurunan kadar KC di dalam rongga tersebut. Menariknya pemberian bersama SHU9119 (antagonis MC3/MC4) dengan ACTH menghambat efek agonis yang menunjukkan bahwa ACTH bekerja melalui MC3R dan selanjutnya dikonfirmasi dengan deteksi MC3R tetapi tidak MC4R pada tingkat transkrip mRNA pada makrofag peritoneum (Getting et al., 1999).

Dalam kondisi inflamasi/cedera jaringan, aktivasi MC3R dapat mempengaruhi sejumlah fungsi makrofag termasuk (Patel et al., 2011):

- (1) Menghambat pelepasan sitokin pro-inflamasi, kemokin, oksida nitrat
- (2) Menghambat kemoatraksi leukosit
- (3) Menginduksi pelepasan sitokin anti-inflamasi dan mengekspresikan sintesis heme oksigenase-1
- (4) Meningkatkan fagositosis dan eferositosis.

Peran MC3R dalam Menghambat Produksi Sitokin

Kemampuan peptida melanokortin untuk mengurangi pelepasan makrofag dari mediator pro-inflamasi dan meningkatkan mediator anti-inflamasi adalah fenomena yang dipahami dengan baik dengan sejumlah kelompok yang berkontribusi dalam kondisi ini. Melanokortin akan menstimulasi monosit yang berasal dari darah tepi secara *in vitro* dengan kristal monosodium urat dengan adanya α MSH atau (CKPV)2 (peptida Lys-Pro-Val yang kuat secara biologis yang dihubungkan oleh residu Cys-Cys) yang akan menurunkan IL-1 β , IL-8, dan TNF α secara signifikan (Capsoni et al., 2009). Studi eksperimental lainnya yang menggunakan turunan α MSH yang lebih stabil dengan afinitas tinggi terhadap MC3R pada sel makrofag tikus RAW264 akan mendorong peningkatan akumulasi cAMP dan pelepasan sitokin anti-inflamasi IL-10, sehingga menunjukkan ada sinyal perifer MC3R melalui jalur cAMP – PKA (Lam et al., 2006). Studi Mandarika dkk. menunjukkan mekanisme pensinyalan ganda dimana α MSH menghambat produksi oksida nitrat oleh makrofag RAW267.4. Satu jalur bergantung pada aktivasi MC1/cAMP dan jalur lainnya menyebabkan penghambatan translokasi NFkB dengan cara yang tidak bergantung pada cAMP (Mandrika et al., 2001). Sel khusus lain dari garis turunan makrofag seperti mikroglia yang diterapi dengan α MSH atau ACTH secara substansial mengurangi peningkatan TNF α , IL-6, dan oksida nitrat yang disebabkan oleh aktivasi LPS + IFN γ , menunjukkan bahwa peptida MC3R memiliki efek antiinflamasi pada perifer sebagai sel sentral dari garis keturunan fagositik (Delgado et al., 1998).

Kepustakaan yang berkembang saat ini menyebutkan bahwa ada fungsi reseptor MC3 dengan perantara cAMP pada makrofag alveolar murine (Getting et al., 2008; Joseph et al., 2010). Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa jalur cAMP mewakili mekanisme umum yang mendasari melanokortin untuk memberikan efek anti-inflamasi. Manna dan Aggarwal menstimulasi monosit manusia dengan berbagai agen inflamasi termasuk TNF α , LPS, ceramide,

dan asam okadaat untuk mendapatkan aktivasi NFkB, yang berkurang pada sel yang diobati dengan α MSH. Efek agonistik tampaknya bergantung pada cAMP sehingga inhibitor adenilat siklase dan PKA membalikkan efek penghambatan α MSH. Selain itu, penghambatan α MSH terhadap degradasi subunit penghambat NFkB I κ B α dan translokasi nuklir subunit p65 juga dicatat (Manna & Aggarwal, 1998). Sehingga secara objektif data-data tersebut menunjukkan bahwa aktivitas antiinflamasi α MSH bergantung pada aktivasi MC3R dan memicu penghambatan NFkB dengan cara yang bergantung pada cAMP dan independen melalui hubungan molekuler yang belum diuraikan hingga saat ini.

MC3R dalam Menghentikan Kemotaksis Leukosit

Seperti yang telah dibahas sebelumnya, melanokortin mampu meredam pelepasan mediator pro-inflamasi makrofag dalam kondisi inflamasi. Fenomena ini Capsoni et al. (2009) yang menunjukkan bahwa melanokortin dapat mempengaruhi kemampuan monosit untuk merekrut dan menghasilkan neutrofil utama. Kemotaksis neutrofil yang diterapi dengan α MSH atau (CKPV)2 diperiksa menggunakan uji boyden chamber dan supernatan dikumpulkan dari monosit yang distimulasi kristal monosodium urat sebagai sumber kemoatraktan, menunjukkan kemotaksis berkurang secara signifikan pada neutrophil kelompok terapi dengan agonis dibandingkan dengan kontrol. Selanjutnya diamati penurunan produksi chemiluminescence (sebagai penanda zat antara oksigen reaktif) oleh neutrofil prima yang telah diberi perlakuan sebelumnya, sejalan dengan penelitian lain yang menunjukkan peptida melanokortin dapat menghambat kemotaksis dan pembentukan spesies oksigen reaktif (Capsoni et al., 2009; Catbna, et al., 1996).

Peran MC3R pada interaksi leukosit dengan mesenterium yang meradang, diuraikan pada percobaan dengan menggunakan agen farmakologis

dimana arteri mesenterika superior tikus model disumbat selama 35 menit diikuti dengan pembukaan kembali untuk memungkinkan reperfusi. Pengobatan dengan [D-Trp8]γMSH, agonis MC3/MC5 tidak mengubah penggulungan sel tetapi menurunkan adhesi dan emigrasi sel dibandingkan dengan kontrol. Data ini dicerminkan oleh peningkatan respons KC dan MCP-1 pada jaringan mesenterika tikus yang menunjukkan bahwa MC3R mampu mengatur interaksi leukosit dengan venula pascakapiler dan mengatur kadar molekul proinflamasi pada jaringan cedera reperfusi iskemia (Leoni et al., 2008). Selain itu, meskipun ada lebih dari satu reseptor MC, sifat vaskuloprotektif [D-Trp8]γMSH hanya ditransduksi oleh MC3 (Patel et al., 2011).

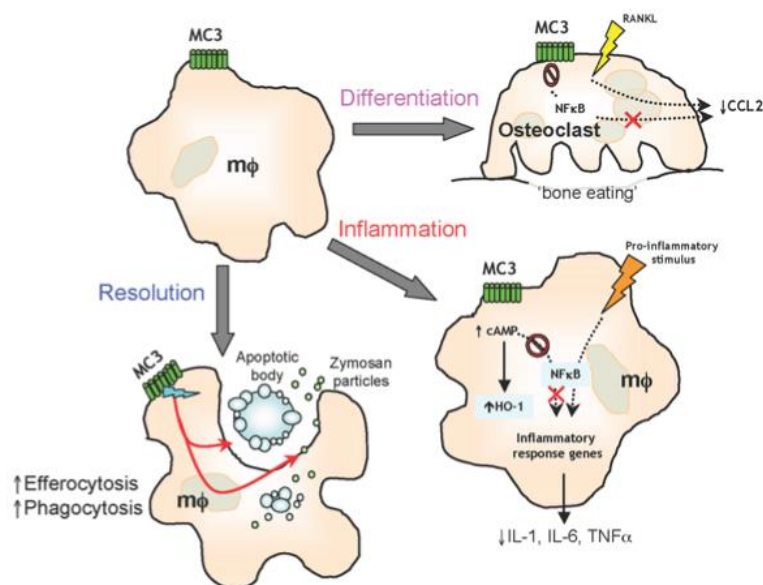
Modulasi kemokin terjadi di jaringan dan tidak berkaitan dengan kadar plasma, terlebih lagi, kadar sitokin IL-1β dan TNFα tidak terpengaruh oleh pengobatan farmakologis dengan [D-Trp8]γMSH atau tidak adanya gen MC3R. Efek "selektif" pada tingkat kemokin jaringan mungkin terjadi akibat penghambatan aktivasi sel, seperti makrofag jaringan dan sel mast tipe jaringan ikat (Kubes et al., 1996; Tailor

et al., 1999). Dalam studi lainnya, MC3R diaktifkan secara eksogen dan endogen pada kondisi paska iskemik (Leoni et al., 2010).

Aktivasi MC3R dalam Meningkatkan Resolusi Inflamasi

Resolusi inflamasi adalah proses penting yang diperlukan untuk mengatur ulang jaringan/sel ke keadaan normal setelah cedera. Selama proses ini sejumlah jalur endogen diaktifkan untuk mendapatkan kembali keseimbangan homeostatis setelah peradangan. Dalam bidang biologi melanokortin selama proses inflamasi ditemukan bahwa AP214 dan analog αMSH, memiliki efek profagositik dan *pro-resolve* (Montero-Melendez et al., 2011).

AP214 menghambat induksi neutrofil dalam model hewan peritonitis, sebuah efek yang mungkin disebabkan oleh modulasi kemampuan fagositik makrofag. Secara in vitro, makrofag yang dihasilkan biogel yang diberi perlakuan AP214 diinkubasi dengan partikel zymosan untuk menentukan persentase sel fagositik dan jumlah partikel yang tertelan, mengamati peningkatan pada kedua parameter.



Gambar 2. Aktivasi reseptor melanokortin tipe 3 pada fungsi makrofag (mφ) oleh agonis sintetik endogen atau selektif mengarah pada kontrol mediator pro-inflamasi dan anti-inflamasi dan resolusi inflamasi melalui eferositosis dan fagositosis.(Patel et al., 2011).

Efek AP214 ini juga diamati sehubungan dengan eferositosis karena analog MSH akan menambah fagositosis neutrofil apoptosis manusia oleh makrofag. Selama studi *in vivo*, injeksi neutrofil apoptosis ke dalam rongga peritoneum murine yang diberi intervensi AP214 menyebabkan peningkatan konsumsi neutrofil oleh makrofag dibandingkan dengan kontrol. Sehingga, ada sudut pandang baru terkait melanokortin dan reseptornya dapat memengaruhi reaksi inflamasi, memberikan bukti kuat adanya aktivitas *pro-resolving* yang berpusat pada regulasi ketat fungsi makrofag (Patel et al., 2011).

MCR3 SEBAGAI FAKTOR PROTEKTIF SELAMA PROSES INFLAMASI PADA PNEUMONIA GERIATRI

Usia lanjut menjadi salah satu faktor risiko paling penting untuk pneumonia. Sebuah studi multi-senter selama 3 tahun yang mencakup 254 penghuni panti jompo (usia rata-rata, 86,1 tahun; 75,6% perempuan; rata-rata lama tinggal, 3,2 tahun) melaporkan ada 272 episode pneumonia terkait infeksi saluran pernapasan. Usia ditemukan sebagai faktor risiko independen untuk pneumonia (rasio odds [OR] = 1,7; CI 95%, 1,1–2,6 per interval 10 tahun; P = 0,01). Orang lanjut usia lebih rentan terhadap pneumonia karena perubahan anatomi dan fisiologi yang terjadi pada paru seiring bertambahnya usia (Chong & Street, 2008; Marik & Kaplan, 2003). Penuaan dikaitkan dengan penurunan fungsi paru secara progresif, termasuk penurunan elastisitas paru dan dinding dada, serta kekuatan otot pernapasan yang menurun.(Chong & Street, 2008) Selain itu, seiring bertambahnya usia, pembesaran alveoli secara bertahap menyebabkan peningkatan volume residu, yang selanjutnya meningkatkan beban kerja pada otot pernapasan. Semua perubahan ini berkontribusi pada berkurangnya refleks batuk pada lansia. Refleks muntah menurun seiring dengan perubahan refleks batuk, menyebabkan tidak efektifnya pembersihan mukosiliar pada sekresi pernapasan (Chong & Street, 2008; Marik & Kaplan, 2003).

Peningkatan kolonisasi orofaring dengan patogen pernapasan ditemukan sebagai fenomena yang umum (Palmer et al., 2001), penurunan progresif pertahanan host juga berkontribusi terhadap peningkatan kolonisasi bakteri (Renshaw et al., 2002). Selain itu, orang lanjut usia cenderung memiliki aklorhidria fisiologis, yang memungkinkan kelangsungan hidup dan perkembangbiakan bakteri yang seharusnya bisa dihancurkan dalam kondisi normal (Fung & Monteagudo-Chu, 2010). Patogen yang berkoloni, kemudian masuk ke saluran pernapasan bagian bawah, yang selanjutnya patogen ini akan menginduksi pertahanan host, sehingga terjadi proses inflamasi (Regunath et al., 2024).

Selama inflamasi, respon dimediasi oleh mediator proinflamasi, termasuk sitokin IL-1b, TNF-a dan IL-8 (CXCL8), selama proses ini terjadi peningkatan regulasi molekul adhesi dan enzim proteolitik yang menyebabkan migrasi leukosit ke tempat inflamasi. Untuk membantu resolusi respon ini sejumlah modulator peradangan endogen diproduksi, termasuk annexin 1 (Perretti, 1997), galectin ,(Norling et al., 2008) lipoxins (Serhan et al., 2008) dan melanocortins dan ini telah terbukti menghambat leukosit dan membantu mencegah kerusakan jaringan. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, peptida melanocortin (misalnya hormon perangsang α -melanocortin, α -MSH) berasal dari molekul prekursor yang lebih besar yang disebut gen pro-opiomelanocortin (POMC) dan mengerahkan efek biologisnya melalui aktivasi reseptor melanocortin (MCR) (Catania et al., 2004; Getting, 2006).

Efek anti-inflamasi melanocortin terutama diberikan melalui pencegahan degradasi I κ B α yang dimediasi oleh PKA dan akibatnya menghambat sinyal NF- κ B pada leukosit, sel endotel, dan sel perifer lainnya. Karena NF- κ B menginduksi ekspresi ratusan gen yang relevan dengan peradangan termasuk sitokin, reseptor sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan, dan molekul adhesi, modulasinya memungkinkan regulasi respons inflamasi secara luas (Lonati et al., 2020).

Selain efek antiphlogistik langsung, melanokortin memiliki ciri khusus untuk menstimulasi jalur endogen pro-resolve. Aktivasi MCR dikaitkan dengan induksi ekspresi penghambat inflamasi dan faktor resolusi, termasuk IL-10, IL-1 receptor-associated kinase (IRAK)-M, penekan sinyal sitokin (Socs) 1 dan 3, I κ B α , siklooksigenase (COX) 2, ligan kemokin (motif CC) (CCL) 20, antagonis reseptor interleukin 1 (IL-1ra), Spesifisitas ganda fosfatase 1 (DUSP1), dan IL-1 receptor-like 2 (IL-1rl2). Aktivitas resolusi yang diinduksi MCR juga mencakup efek pro-eferositik yang memediasi pembersihan neutrofil apoptosis (Lonati et al., 2020).

Sebuah studi melaporkan bahwa intervensi agonis α -MSH dan agonis MC3R selektif [D-TRP8]-g-MSH efektif dalam memodulasi akumulasi limfosit. α -MSH (5 mg/kg) dan [D-TRP8]-g-MSH (1 mg/kg) menyebabkan penurunan akumulasi neutrofil secara signifikan masing-masing sebesar 42% dan 43% ($P < 0,05$). Agonis MC3R selektif [D-TRP8]-g-MSH dan agonis α -MSH kemudian dievaluasi untuk penghambatan TNF- α , dan dilaporkan terjadi penurunan sebesar 48% dan 39% ($P < 0,05$).⁸ Studi lain melaporkan bahwa sinyal proinflamasi intraseluler dan sistemik (aktivitas TNF- α -dependent NF- κ B dan IL-8) pada sel epitel bronkial manusia dengan virus rhino-syncytial akan ditekan dan aktivitasnya berkurang dengan pemberian, 1 μ g IV KPV (turunan tripeptida terminal-C dari α -MSH) melalui matriks metalloprotease-9 (MMP-9) yang bertanggung jawab untuk remodeling paru dengan pensinyalan MC3R (Land C, 2012).

Data tersebut membuktikan bahwa pemberian sinyal melalui subtype MC3R bertanggung jawab untuk memediasi tindakan anti-inflamasi dari kelas peptida ini melalui modulasi akumulasi neutrofil. Memanfaatkan agonis α -MSH dan agonis MC3R selektif selama inflamasi paru, memberikan respon yang sama, menunjukkan ada peranan peptida MC3R dalam kasus seperti ini (Patel et al., 2011). Sehingga melanokortin adalah agen anti-inflamasi yang kuat pada kasus inflamasi paru non-alergi termasuk pneumonia. Peptida ini

menghambat akumulasi neutrofil dan mengurangi kadar TNF- α . Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memastikan efek terhadap hiperresponsif bronkus, evaluasi lebih lanjut terhadap efek biologis peptida melanokortin dalam hal ini agonis MC3R juga diperlukan karena berpotensi menjadi terapi baru untuk memodulasi inflamasi pada pneumonia geriatri.

KESIMPULAN

Aktivasi MC3R menunjukkan potensi imunomodulasi yang signifikan, termasuk pengurangan mediator pro-inflamasi, peningkatan produksi sitokin anti-inflamasi, serta pengaturan fagositosis dan eferositosis. Melanocortin, melalui jalur MC3R, memperlihatkan efek anti-inflamasi dan pro-resolusi yang dapat membantu mengurangi dampak peradangan pada pneumonia. Meskipun hasil penelitian menunjukkan potensi terapeutik MC3R dalam pengelolaan pneumonia geriatri, diperlukan studi lebih lanjut untuk mengevaluasi manfaat klinis dan mekanisme biologisnya secara mendalam.

DAFTAR PUSTAKA

- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI. (2018). *Laporan Riskesdas 2018 Nasional*.
- Bertolini, A., Tacchi, R., & Vergoni, A. V. (2009). Brain effects of melanocortins. In *Pharmacological Research* (Vol. 59, Issue 1, pp. 13–47).
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.10.005>
- Butler, A. A., Kesterson, R. A., & Khong, K. (2000). A Unique Metabolic Syndrome Causes Obesity in the Melanocortin-3 Receptor-Deficient Mouse. *Endocrinology*, 141(9), 3518–3521.
- Cabre, M. (2009). Pneumonia in the elderly. In *Current Opinion in Pulmonary Medicine* (Vol. 15, Issue 3, pp. 223–229).
<https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328326f571>
- Capsoni, F., Ongari, A. M., Reali, E., & Catania, A. (2009). Melanocortin peptides inhibit urate crystal-

- induced activation of phagocytic cells. *Arthritis Research and Therapy*, 11(5).
<https://doi.org/10.1186/ar2827>
- Catania, A., Gatti, S., Colombo, G., & Lipton, J. M. (2004). Targeting Melanocortin Receptors as a Novel Strategy to Control Inflammation. In *Pharmacological Reviews* (Vol. 56, Issue 1, pp. 1–29).
<https://doi.org/10.1124/pr.56.1.1>
- Catania, A., Lonati, C., Sordi, A., Carlin, A., Leonardi, P., & Gatti, S. (2010). The melanocortin system in control of inflammation. In *TheScientificWorldJournal* (Vol. 10, pp. 1840–1853).
<https://doi.org/10.1100/tsw.2010.173>
- Catbna, * ', A., Rajora, N., Capsoni, ? Franc0, Minonzio, F., Star\$ And, R. A., & Lipton, J. M. (1996). The Neuropeptide a-MSH Has Specific Receptors on Neutrophils and Reduces Chemotaxis In Vitro. In *Peptides* (Vol. 17, Issue 4).
- Chong, C. P., & Street, P. R. (2008). CME Topic Pneumonia in the Elderly: A Review of the Epidemiology, Pathogenesis, Microbiology, and Clinical Features. *Southern Medical Journal*, 101(11), 1141–1145.
- Cone, R. D. (2006). Studies on the physiological functions of the melanocortin system. In *Endocrine Reviews* (Vol. 27, Issue 7, pp. 736–749). Endocrine Society.
<https://doi.org/10.1210/er.2006-0034>
- Delgado, R., Carlin, A., Airaghi, L., Demitri, M. T., Meda, L., Galimberti, D., Baron, P., Lipton, J. M., & Catania, A. (1998). Melanocortin peptides inhibit production of proinflammatory cytokines and nitric oxide by activated microglia. *Journal of Leukocyte Biology*, 63(6), 740–745.
<https://doi.org/10.1002/jlb.63.6.740>
- Fung, H. B., & Monteagudo-Chu, M. O. (2010). Community-acquired pneumonia in the elderly. In *American Journal Geriatric Pharmacotherapy* (Vol. 8, Issue 1, pp. 47–62). Excerpta Medica Inc.
<https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2010.01.003>
- Gantz, I., & Fong, T. M. (2003). The melanocortin system. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 284(3), 468–474.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo>
- Gantz, I., Konda, Y., Tashiro, T., Shimoto, Y., Miwa, H., Munzer, G., Watson, S. J., DelValle, J., & Yamada, T. (1993). Molecular cloning of a novel melanocortin receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 268(11), 8246–8250.
[https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)53088-x](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)53088-x)
- Getting, S. J. (2006). Targeting melanocortin receptors as potential novel therapeutics. In *Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 111, Issue 1, pp. 1–15).
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.06.022>
- Getting, S. J., Christian, H. C., Flower, R. J., & Perretti, M. (2002). Activation of melanocortin type 3 receptor as a molecular mechanism for adrenocorticotrophic hormone efficacy in gouty arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 46(10), 2765–2775.
<https://doi.org/10.1002/art.10526>
- Getting, S. J., Gibbs, L., Clark, A. J., Flower, R. J., Affiliations, M. P., Disclaimer, P., & Immunol, J. (1999). POMC gene-derived peptides activate melanocortin type 3 receptor on murine macrophages, suppress cytokine release, and inhibit neutrophil migration in acute experimental inflammation. *The Journal of Immunology*, 162(12), 7446–7453.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10358199/>
- Getting, S. J., Riffo-Vasquez, Y., Pitchford, S., Kaneva, M., Grieco, P., Page, C. P., Perretti, M., & Spina, D. (2008). A role for MC3R in modulating lung inflammation. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 21(6), 866–873.
<https://doi.org/10.1016/j.pupt.2008.09.004>
- Joseph, C. G., Yao, H., Scott, J. W., Sorensen, N. B., Marnane, R. N.,

- Mountjoy, K. G., & Haskell-Luevano, C. (2010). γ 2-Melanocyte stimulation hormone (γ 2- MSH) truncation studies results in the cautionary note that γ 2- MSH is not selective for the mouse MC3R over the mouse MC5R. *Peptides*, 31(12), 2304–2313.
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.08.025>
- Kubes, P., Granger, D. N., Disclaimer, P., & Res, C. (1996). Leukocyte-endothelial cell interactions evoked by mast cells. In *Review* (Vol. 32, Issue 4).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8915188/>
- Lam, C. W., Getting, S. J., & Perretti, M. (2005). In Vitro and In Vivo Induction of Heme Oxygenase 1 in Mouse Macrophages following Melanocortin Receptor Activation. *The Journal of Immunology*, 174(4), 2297–2304.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.4.2297>
- Lam, C. W., Perretti, M., & Getting, S. J. (2006). Melanocortin receptor signaling in RAW264.7 macrophage cell line. *Peptides*, 27(2), 404–412.
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.01.031>
- Land C, stephen. (2012). Inhibition of cellular and systemic inflammation cues in human bronchial epithelial cells by melanocortin-related peptides: mechanism of KPV action and a role for MC3R agonists. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 4(2), 59–73.
- Lee, C. C., Chen, S. Y., Chang, I. J., Chen, S. C., & Wu, S. C. (2013). Erratum: Comparison of clinical manifestations and outcome of community-acquired bloodstream infections among the oldest old, elderly, and adult patients (Medicine (United States) (2007) 86 (138–144)). In *Medicine (United States)* (Vol. 92, Issue 4, p. 216).
<https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31806a754c>
- Leoni, G., Patel, H. B., Sampaio, A. L. F., Gavins, F. N. E., Murray, J. F., Grieco, P., Getting, S. J., & Perretti, M. (2008). Inflamed phenotype of the mesenteric microcirculation of melanocortin type 3 receptor-null mice after ischemia-reperfusion. *The FASEB Journal*, 22(12), 4228–4238.
<https://doi.org/10.1096/fj.08-113886>
- Leoni, G., Voisin, M. B., Carlson, K., Getting, S. J., Nourshargh, S., & Perretti, M. (2010). The melanocortin MC 1 receptor agonist BMS-470539 inhibits leucocyte trafficking in the inflamed vasculature. *British Journal of Pharmacology*, 160(1), 171–180.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00688.x>
- Lipton, J. M., & Catania, A. (1997). Anti-inflammatory actions of the neuroimmunomodulator alpha-MSH. *Immunology Today*, 18(3), 140–145.
- Lonati, C., Gatti, stefano, & Catania, anna. (2020). Activation of Melanocortin Receptors as a Potential Strategy to Reduce Local and Systemic Reactions Induced by Respiratory Viruses. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 1–12.
- Lu, H., Zeng, N., Chen, Q., Wu, Y., Cai, S., Li, G., Li, F., & Kong, J. (2019). Clinical prognostic significance of serum high mobility group box-1 protein in patients with community-acquired pneumonia. *Journal of International Medical Research*, 47(3), 1232–1240.
<https://doi.org/10.1177/0300060518819381>
- Luger A, thomas, Scholzen, T., Brozka, T., & Bohm, M. (2003). New Insights into the Function of alpha-MSH and Related Peptides in the Immune System. *Annals New York Academy of Science*, 994, 133–140.
- Mandrika, I., Muceniece, R., & Wikberg, J. E. S. (2001). Effects of melanocortin peptides on lipopolysaccharide/interferon-gamma-induced NF-kappaB DNA binding and nitric oxide production in macrophage-like RAW 264.7 cells: evidence for dual mechanisms of action. *Biochemical Pharmacology*, 61, 613–621.
- Manna, S. K., & Aggarwal, B. B. (1998). Alpha-melanocyte-stimulating

- hormone inhibits the nuclear transcription factor NF-kappa B activation induced by various inflammatory agents. *The Journal of Immunology*, 161(6), 2873–2880.
- Marik, P. E., & Kaplan, D. (2003). Aspiration Pneumonia and Dysphagia in the Elderly. *Chest*, 124(1), 328–336. <https://doi.org/10.1378/chest.124.1.155>
- Montero-Melendez, T., Patel, H. B., Seed, M., Nielsen, S., Jonassen, T. E. N., & Perretti, M. (2011). The melanocortin agonist AP214 exerts anti-inflammatory and proresolving properties. *American Journal of Pathology*, 179(1), 259–269. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.03.042>
- Mountjoy, K. G. (2010). Functions for pro-opiomelanocortin-derived peptides in obesity and diabetes. In *Biochemical Journal* (Vol. 428, Issue 3, pp. 305–324). <https://doi.org/10.1042/BJ20091957>
- Norling, L. V., Sampaio, A. L. F., Cooper, D., & Perretti, M. (2008). Inhibitory control of endothelial galectin-1 on in vitro and in vivo lymphocyte trafficking. *The FASEB Journal*, 22(3), 682–690. <https://doi.org/10.1096/fj.07-9268com>
- Palmer, L. B., Albulak, K., & Fields, S. (2001). Oral Clearance and Pathogenic Oropharyngeal Colonization in Elderly. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164(3), 464–468.
- Patel, H. B., Montero-Melendez, T., Greco, K. V., & Perretti, M. (2011). Melanocortin receptors as novel effectors of macrophage responses in inflammation. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 2, Issue SEP). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2011.00041>
- Perretti, M. (1997). Endogenous mediators that inhibit the leukocyte– endothelium interaction. *Trends in Pharmacological Sciences*, 18(11), 418–425.
- Raap, U., Brzoska, T., Sohl, S., P  th, G., Emmel, J., Herz, U., Braun, A., Luger, T., & Renz, H. (2003). α -Melanocyte-Stimulating Hormone Inhibits Allergic Airway Inflammation. *The Journal of Immunology*, 171(1), 353–359. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.1.353>
- Rajora, N., Boccoli, G., Catania, A., & Lipton, J. M. (1997). α -MSH Modulates Experimental Inflammatory Bowel Disease. *Peptides*, 18(3), 381–385.
- Regunath, H., Yuji, J., & Affiliations, O. (2024). *Community-Acquired Pneumonia Continuing Education Activity*. StatPearls of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430749/?report=printable>
- Renshaw, M., Rockwell, J., Engleman, C., Gewirtz, A., Katz, J., & Sambhara, S. (2002). Cutting Edge: Impaired Toll-Like Receptor Expression and Function in Aging. *The Journal of Immunology*, 169(9), 4697–4701. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.9.4697>
- Roy, S., Roy, S. J., Pinard, S., Taillefer, L. D., Rached, M., Parent, J. L., & Gallo-Payet, N. (2011). Mechanisms of melanocortin-2 receptor (MC2R) internalization and recycling in human embryonic kidney (HEK) cells: Identification of key Ser/Thr (S/T) amino acids. *Molecular Endocrinology*, 25(11), 1961–1977. <https://doi.org/10.1210/me.2011-0018>
- Serhan, C. N., Chiang, N., & Van Dyke, T. E. (2008). Resolving inflammation: Dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 8, Issue 5, pp. 349–361). <https://doi.org/10.1038/nri2294>
- Switonski, M., Mankowska, M., & Salamon, S. (2013). Family of melanocortin receptor (MCR) genes in mammals-mutations, polymorphisms and phenotypic effects. In *Journal of Applied Genetics* (Vol. 54, Issue 4, pp. 461–472).

- <https://doi.org/10.1007/s13353-013-0163-z>
- Taylor, A., Tomlinson, A., Salas, A., Panés, J., Granger, D. N., Flower, R. J., & Perretti, M. (1999). Dexamethasone inhibition of leucocyte adhesion to rat mesenteric postcapillary venules: role of intercellular adhesion molecule 1 and KC. *Gut*, 45(5), 705–712.
- Tsoumani, E., Carter, J. A., Salomonsson, S., Stephens, J. M., & Bencina, G. (2023). Clinical, economic, and humanistic burden of community acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review. In *Expert Review of Vaccines* (Vol. 22, Issue 1, pp. 876–884). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/14760584.2023.2261785>
- Wikberg, J. E. S., Muceniece, R., Mandrika, I., Prusis, P., Lindblom, J., Post, C., & Skottner, A. (2000). New aspects on the melanocortins and their receptors. *Pharmacological Research*, 42(5), 393–420. <https://doi.org/10.1006/phrs.2000.0725>
- World Health Organization. (2024). *Pneumonia*. Health Topic.
- Yang, Y. (2011). Structure, function and regulation of the melanocortin receptors. In *European Journal of Pharmacology* (Vol. 660, Issue 1, pp. 125–130). <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.12.020>
- Zhang, Y., Wu, X., He, Y., Kastin, A. J., Hsueh, H., Rosenblum, C. I., & Pan, W. (2009). Melanocortin potentiates leptin-induced STAT3 signaling via MAPK pathway. *Journal of Neurochemistry*, 110(1), 390–399. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06144.x>