

# Terapi modulator CFTR yang ditargetkan pada anak-anak dengan fibrosis kistik: Tinjauan sistematis terhadap uji klinis terkontrol acak yang mengevaluasi hasil klinis berdasarkan genotype

R. Moch Satrio Siliwangi Syariffatihmulia Negara<sup>\*</sup>, Muhamad Ibnu Malkan<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Program Studi Pendidikan Dokter, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang  
e-mail: \*230701110052@student.uin-malang.ac.id

## Kata Kunci:

Cystic fibrosis; modulator CFTR; terapi berbasis genotype; kedokteran presisi; penyakit genetik.

## Keywords:

Cystic fibrosis; CFTR modulator; genotype-specific therapy; precision medicine; genetic disorder.

## ABSTRAK

Cystic fibrosis (CF) adalah penyakit genetik kronis progresif dengan manifestasi sejak usia dini. Terapi modulator cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mengubah pendekatan pengobatan dengan menargetkan kelainan molekuler dasar penyakit. Namun, respons klinis bervariasi pada populasi pediatrik dan dipengaruhi oleh genotype CFTR, usia inisiasi terapi, serta jenis modulator. Systematic review ini bertujuan mengevaluasi efektivitas dan keamanan terapi CFTR modulator pada anak dengan CF berdasarkan luaran klinis spesifik genotype dari uji klinis acak terkontrol. Penelusuran literatur sistematis dilakukan pada basis data elektronik utama untuk mengidentifikasi uji klinis acak terkontrol pada pasien CF usia  $\leq 18$  tahun. Intervensi meliputi terapi potentiator, corrector, atau kombinasi, dibandingkan dengan plasebo atau terapi standar. Luaran meliputi fungsi paru, eksaserbasi pulmoner, klorida keringat, status nutrisi, dan profil keamanan. Sintesis data dilakukan secara naratif dengan fokus respons berbasis genotype. Hasil: Efektivitas terapi CFTR modulator bergantung pada genotype. Ivacaftor menunjukkan manfaat signifikan pada mutasi gating, terapi kombinasi pada mutasi F508del memberikan perbaikan moderat, sedangkan triple-combination therapy memberikan manfaat paling konsisten, terutama pada lung clearance index. Inisiasi dini berpotensi memodifikasi perjalanan penyakit. Terapi CFTR modulator merepresentasikan pengobatan presisi pada CF pediatrik, dengan pemilihan terapi berbasis genotype dan intervensi dini sebagai faktor kunci keberhasilan klinis.

## ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is a chronic, progressive genetic disorder with clinical manifestations beginning early in life. The development of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator therapies has shifted treatment strategies by targeting the underlying molecular defect. However, clinical responses vary widely in pediatric patients and are influenced by CFTR genotype, age at therapy initiation, and the type of modulator used. This systematic review aims to assess the effectiveness and safety of CFTR modulator therapy in children with cystic fibrosis based on genotype-specific clinical outcomes from randomized controlled trials. A systematic literature search was conducted in major electronic databases to identify randomized controlled trials involving CF patients aged  $\leq 18$  years. Interventions included CFTR potentiators, correctors, or combination therapies, compared with placebo or standard care. Outcomes evaluated included pulmonary function, pulmonary exacerbations, sweat chloride concentration, nutritional status, and safety profiles. Data were synthesized narratively with emphasis on genotype-based responses. The effectiveness of CFTR modulators was genotype dependent. Ivacaftor provided significant clinical benefits in patients with gating mutations, while combination therapies in those with the F508del mutation showed moderate improvement. Triple-combination therapy demonstrated the most consistent benefits, particularly in sensitive parameters such as the lung clearance index. Early



This is an open access article under the [CC BY-NC-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/) license.

Copyright © 2023 by Author. Published by Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

initiation of therapy may modify the natural disease course. CFTR modulator therapy represents a move toward precision medicine in pediatric cystic fibrosis, with genotype-based treatment selection and early intervention being key determinants of clinical benefit.

---

## Pendahuluan

*Cystic fibrosis (CF)* merupakan penyakit genetik autosomal resesif yang paling sering ditemukan pada populasi pediatrik di negara-negara Barat dan semakin teridentifikasi secara global seiring dengan kemajuan diagnosis molekuler (Rachmawati, 2020). Penyakit ini disebabkan oleh mutasi pada gen *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)* yang berperan penting dalam regulasi transport ion klorida dan bikarbonat pada permukaan epitel. Disfungsi CFTR mengakibatkan sekresi mukus yang kental dan viskoelastis, terutama pada saluran napas, saluran cerna, dan sistem hepatobilier, yang pada akhirnya menyebabkan morbiditas progresif sejak usia dini serta penurunan harapan hidup yang signifikan apabila tidak ditangani secara optimal (Rullian et al., 2024).

Selama beberapa dekade, pendekatan terapeutik pada *cystic fibrosis* didominasi oleh terapi simptomatik dan suportif, termasuk fisioterapi dada, antibiotik inhalasi, suplementasi nutrisi, serta manajemen komplikasi pulmonal dan gastrointestinal. Meskipun strategi ini berhasil memperbaiki kualitas hidup dan memperpanjang survival, pendekatan tersebut tidak secara langsung menargetkan akar patofisiologi penyakit, yaitu disfungsi protein CFTR itu sendiri. Keterbatasan inilah yang mendorong pergeseran terapi *cystic fibrosis* dari sekadar symptom control menuju terapi yang bersifat *disease-modifying* (Hakim & Ayu, 2023).

Perkembangan CFTR modulator therapy menandai kemajuan penting dalam manajemen *cystic fibrosis* modern. Agen-agen ini dirancang secara spesifik untuk memperbaiki fungsi protein CFTR berdasarkan jenis mutasi genetik yang mendasarinya, baik melalui mekanisme potentiator, corrector, maupun kombinasi keduanya. Keberhasilan awal ivacaftor pada pasien dengan mutasi gating membuka jalan bagi pengembangan terapi kombinasi seperti lumacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor, hingga triple-combination therapy elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, yang secara signifikan memperluas populasi pasien yang dapat memperoleh manfaat klinis.

Pada populasi pediatrik, implikasi terapi CFTR modulator menjadi sangat krusial. Intervensi pada usia dini berpotensi mencegah atau memperlambat kerusakan organ yang bersifat irreversibel, terutama pada sistem respirasi. Berbagai randomized controlled trials telah melaporkan perbaikan parameter klinis seperti forced expiratory volume in one second ( $FEV_1$ ), penurunan frekuensi eksaserbasi pulmoner, peningkatan status nutrisi, serta perbaikan biomarker fungsi CFTR seperti sweat chloride concentration. Namun demikian, hasil-hasil tersebut tidak selalu homogen dan sangat dipengaruhi oleh variasi genotipe, usia pasien, jenis modulasi CFTR yang digunakan, serta durasi intervensi.

Meskipun jumlah penelitian mengenai CFTR modulator therapy terus meningkat, terdapat beberapa gap pengetahuan penting yang belum terjawab secara komprehensif, khususnya pada populasi anak. Sebagian besar systematic review yang ada menggabungkan populasi dewasa dan pediatrik tanpa analisis terpisah yang mendalam, sehingga mengaburkan perbedaan respons terapeutik yang mungkin bersifat age-dependent. Selain itu, banyak ulasan sebelumnya berfokus pada satu jenis agen atau satu kelompok mutasi tertentu, tanpa melakukan evaluasi komparatif lintas genotipe yang sistematis berdasarkan bukti dari uji klinis acak terkontrol.

Lebih jauh lagi, belum terdapat systematic review yang secara khusus mensintesis luaran klinis berbasis genotipe pada anak dengan cystic fibrosis menggunakan pendekatan ketat berbasis randomized controlled trials. Padahal, heterogenitas genetik pada cystic fibrosis merupakan determinan utama respons terhadap CFTR modulator therapy. Tanpa stratifikasi genotipe yang jelas, interpretasi efektivitas terapi berisiko menjadi terlalu general dan kurang aplikatif dalam praktik klinis pediatrik yang semakin mengarah pada precision medicine.

Selain aspek efektivitas, isu keamanan jangka menengah hingga panjang dari CFTR modulator therapy pada anak juga masih menjadi perhatian. Anak-anak berada pada fase pertumbuhan dan perkembangan organ yang signifikan, sehingga efek farmakologis jangka panjang, baik yang menguntungkan maupun yang merugikan, memerlukan evaluasi yang lebih hati-hati (Susanti et al., 2023). Randomized controlled trials menyediakan tingkat evidensi tertinggi untuk menjawab pertanyaan ini, namun hingga kini belum ada sintesis komprehensif yang mengintegrasikan data keamanan dan efektivitas secara simultan dalam kerangka genotipe-spesifik.

Berdasarkan latar belakang tersebut, systematic review ini bertujuan untuk mengevaluasi secara komprehensif efektivitas dan luaran klinis CFTR modulator therapy pada anak dengan cystic fibrosis berdasarkan genotipe spesifik, dengan fokus eksklusif pada bukti dari randomized controlled trials. Dengan mengintegrasikan parameter klinis utama, biomarker fungsi CFTR, serta profil keamanan, penelitian ini diharapkan mampu mengisi kesenjangan pengetahuan yang ada dan memberikan landasan ilmiah yang kuat bagi pengambilan keputusan klinis berbasis presisi pada populasi pediatrik cystic fibrosis. Pendekatan ini tidak hanya memperkuat rasional penggunaan CFTR modulator therapy sejak usia dini, tetapi juga menempatkan genotipe sebagai pusat strategi terapeutik dalam era kedokteran personalisasi.

Penelusuran literatur dilakukan secara sistematis pada beberapa basis data elektronik utama, termasuk PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, dan Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Pencarian dilakukan sejak awal ketersediaan basis data hingga tanggal penelusuran terakhir, dengan menggunakan kombinasi kata kunci dan Medical Subject Headings (MeSH) yang relevan, seperti “cystic fibrosis”, “CFTR modulator”, “ivacaftor”, “lumacaftor”, “tezacaftor”, “elexacaftor”, “children”, “pediatric”, dan “randomized controlled trial”. Strategi pencarian disesuaikan pada masing-masing basis data untuk memaksimalkan sensitivitas dan spesifisitas hasil pencarian. Selain itu, daftar pustaka dari artikel yang memenuhi kriteria inklusi juga ditelusuri secara manual untuk mengidentifikasi studi tambahan yang berpotensi relevan.

Kriteria inklusi ditetapkan berdasarkan kerangka PICO yang telah dirumuskan. Populasi yang disertakan adalah anak-anak dan remaja dengan diagnosis cystic fibrosis yang dikonfirmasi secara klinis dan genetik, dengan batas usia maksimal 18 tahun. Intervensi yang dievaluasi meliputi terapi CFTR modulator tunggal maupun kombinasi, termasuk tetapi tidak terbatas pada ivacaftor, lumacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor, dan elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Studi harus menyertakan kelompok pembanding berupa plasebo atau standar terapi non-CFTR modulator. Luaran yang dinilai mencakup parameter klinis utama seperti perubahan FEV<sub>1</sub>, frekuensi eksaserbasi pulmoner, status nutrisi, biomarker fungsi CFTR seperti sweat chloride concentration, serta profil keamanan. Hanya randomized controlled trials yang dipublikasikan dalam bahasa Inggris dan tersedia dalam teks lengkap yang disertakan dalam review ini.

Kriteria eksklusi meliputi studi observasional, laporan kasus, serial kasus, ulasan naratif, systematic review, meta-analisis, serta uji klinis non-acak. Studi yang melibatkan populasi dewasa tanpa pemisahan data pediatrik yang jelas, atau yang tidak melaporkan luaran berdasarkan genotipe CFTR, juga dikecualikan untuk menjaga homogenitas dan relevansi analisis.

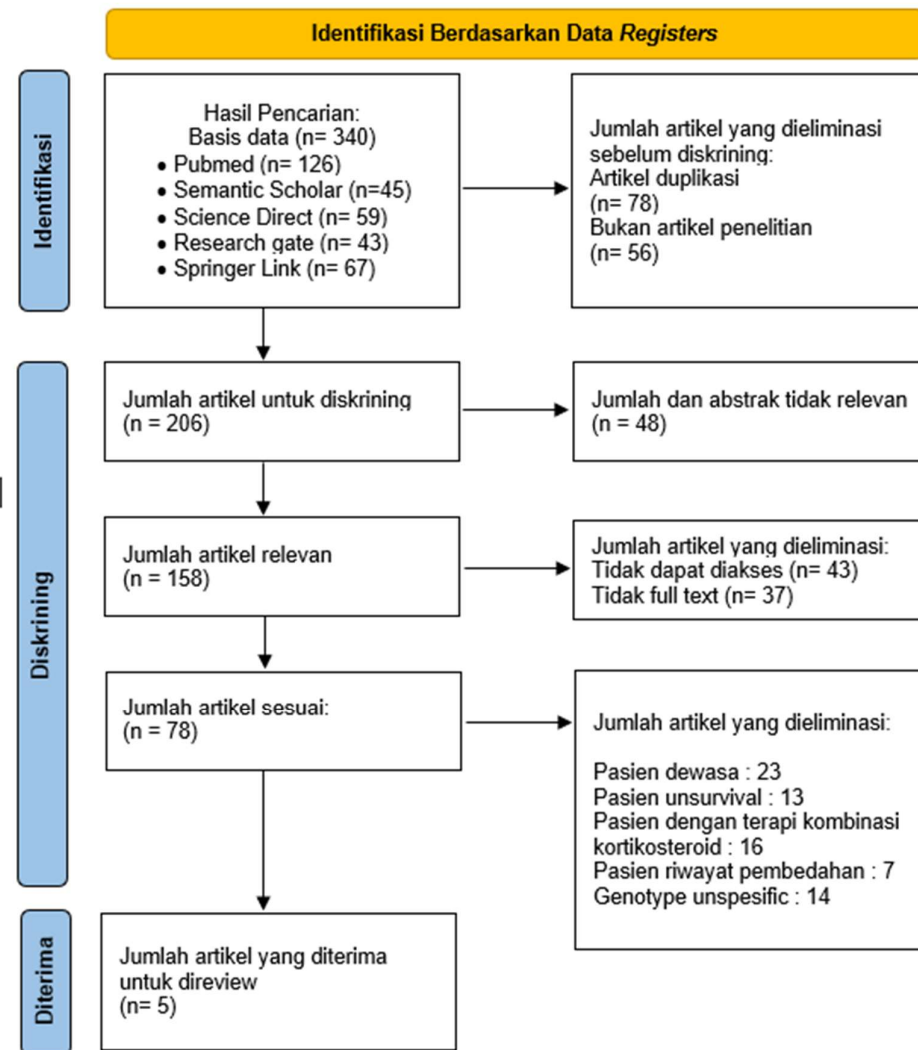
Proses seleksi studi dilakukan secara independen oleh dua penelaah. Tahap awal melibatkan penyaringan judul dan abstrak untuk menyingkirkan studi yang jelas tidak relevan. Studi yang lolos tahap ini kemudian dievaluasi melalui penilaian teks lengkap untuk memastikan kesesuaian dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Setiap perbedaan pendapat antara penelaah diselesaikan melalui diskusi hingga tercapai konsensus, atau dengan melibatkan penelaah ketiga apabila diperlukan.

Ekstraksi data dilakukan secara sistematis menggunakan formulir ekstraksi data terstandar. Informasi yang dikumpulkan meliputi karakteristik studi seperti nama penulis, tahun publikasi, negara asal, desain studi, jumlah partisipan, rentang usia, dan durasi tindak lanjut. Data terkait intervensi mencakup jenis CFTR modulator, dosis, regimen terapi, serta klasifikasi genotipe CFTR. Luaran klinis yang diekstraksi meliputi perubahan absolut dan relatif FEV<sub>1</sub>, frekuensi eksaserbasi pulmoner, perubahan indeks massa tubuh atau parameter nutrisi lain, perubahan sweat chloride concentration, serta kejadian efek samping dan efek samping serius.

Penilaian risiko bias pada studi yang disertakan dilakukan menggunakan alat Cochrane Risk of Bias tool versi terbaru (RoB 2.0). Setiap studi dievaluasi pada beberapa domain, termasuk proses randomisasi, deviasi dari intervensi yang direncanakan, kelengkapan data luaran, pengukuran luaran, serta seleksi pelaporan hasil. Penilaian risiko bias dilakukan secara independen oleh dua penelaah, dengan hasil diklasifikasikan sebagai risiko bias rendah, beberapa kekhawatiran, atau risiko bias tinggi.

Sintesis data dilakukan secara naratif dengan penekanan pada analisis genotipe-spesifik, mengingat potensi heterogenitas klinis dan metodologis antar studi. Hasil dievaluasi berdasarkan jenis CFTR modulator dan kelas mutasi CFTR, sehingga memungkinkan interpretasi yang relevan secara klinis dalam konteks precision medicine pediatrik. Apabila data kuantitatif yang homogen tersedia, hasil disajikan secara komparatif untuk menyoroti konsistensi atau variasi respons terapeutik antargenotipe.

Gambar 1.1 PRISMA CFTR



Tabel 1. Karakteristik Studi

Author (Year)	Country / Region	Study Design	Population (Age)	CFTR Genotype	Intervention	Comparator	Primary Outcomes	Secondary Outcomes	Key Findings	Safety Profile
Stahl et al. (2024)	Europe (Multicenter)	Phase 2 RCT + Open-label Extension	Children 2–5 yrs	F508del/F508del (F/F)	Lumacaftor/ivacaftor	Placebo → Active	MRI global lung score, LCI2.5	Sweat chloride, growth indices, pancreatic markers	Early CFTR modulation improved lung structure and ventilation homogeneity, supporting <b>early disease modification</b>	Mostly mild–moderate AEs
Mall et al. (2022)	Multi-national	Phase 3b RCT, Double-blind	Children 6–11 yrs	F508del / Minimal Function (F/MF)	Elexacaftor/Tezacaftor/ivacaftor	Placebo	LCI2.5	ppFEV <sub>1</sub> , CFQ-R respiratory domain, sweat chloride	Triple therapy significantly improved small airway function even with preserved baseline spirometry	Favorable safety profile
Donaldson et al. (2018)	North America & Europe	Phase 3 RCT	Children 6–11 yrs	F508del/F508del	Tezacaftor/ivacaftor	Placebo	ppFEV <sub>1</sub>	Sweat chloride, pulmonary exacerbations	Demonstrated moderate lung function improvement;	Well tolerated

									less robust than triple therapy but clinically meaningful	
Davies et al. (2013)	Multi national	Phase 3 RCT	Children ≥6 yrs	Gating mutations (e.g., G551D)	Ivacaftor	Placebo	ppFEV <sub>1</sub>	Weight gain, sweat chloride, QoL	Strong genotype-specific efficacy confirming <b>precision medicine foundation</b> in CF	Excellent safety profile
Middleton PG et al. (2019)	Multi national	Phase 3, RCT	Children ≥12 years	Heterozygous Phe508del	Elexacftor, Tezacaftor, Ivacaftor	Placebo	FEV <sub>1</sub>	Pulmonary exacerbations rate, sweat chloride concentration, CQF-R respiratory	Triple combination therapy increase FEV <sub>1</sub> , and decrease pulmonary exacerbation, decrease sweat chloride, and increase quality of life compared with placebo	Tolerance

## Pembahasan

Perkembangan terapi CFTR modulator telah mengubah secara fundamental inovasi pengobatan cystic fibrosis, khususnya pada populasi pediatrik. Hasil systematic review ini menegaskan bahwa efektivitas CFTR modulator pada anak tidak hanya ditentukan oleh jenis obat yang digunakan, tetapi sangat dipengaruhi oleh genotipe CFTR, usia saat inisiasi terapi, serta pemilihan luaran klinis yang sensitif terhadap perubahan dini fungsi paru. Sintesis dari uji klinis acak terkontrol yang dianalisis menunjukkan bahwa pendekatan berbasis precision medicine bukan lagi konsep teoretis, melainkan telah menjadi realitas klinis dalam tata laksana cystic fibrosis anak.

Studi awal mengenai ivacaftor pada anak dengan mutasi gating, seperti yang dilaporkan oleh (Davies et al., 2013), menjadi fondasi penting dalam memahami hubungan langsung antara koreksi fungsi CFTR dan perbaikan luaran klinis. Peningkatan signifikan pada fungsi paru, status nutrisi, dan penurunan konsentrasi klorida keringat pada kelompok ini menunjukkan bahwa mutasi dengan residual function tinggi merupakan target ideal untuk terapi potentiator. Temuan ini memperkuat konsep bahwa efektivitas CFTR modulator sangat bergantung pada mekanisme molekuler mutasi yang mendasari, serta menegaskan bahwa pendekatan “one-size-fits-all” tidak relevan dalam konteks cystic fibrosis.

Namun, mayoritas pasien cystic fibrosis membawa mutasi F508del, yang ditandai oleh defek pelipatan dan trafficking protein CFTR. Pada kelompok ini, efektivitas monoterapi potentiator terbukti terbatas, sehingga mendorong pengembangan terapi kombinasi. Studi (Donaldson et al., 2018) menunjukkan bahwa kombinasi tezacaftor/ivacaftor pada anak dengan genotipe F508del homozigot menghasilkan perbaikan fungsi paru yang bermakna secara klinis, meskipun besarnya efek lebih moderat dibandingkan pada mutasi gating. Hal ini mencerminkan kompleksitas patofisiologi F508del, di mana perbaikan parsial fungsi CFTR belum sepenuhnya mampu menormalkan lingkungan epitel saluran napas.

Kemajuan paling signifikan dalam dekade terakhir terlihat pada pengembangan triple CFTR modulator therapy. Studi (Graeber & Mall, 2023) pada anak usia 6–11 tahun dengan setidaknya satu alel F508del menunjukkan bahwa kombinasi elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor memberikan perbaikan yang konsisten pada parameter fungsi paru sensitif seperti lung clearance index (LCI), bahkan pada pasien dengan spirometri baseline yang relatif normal. Temuan ini memiliki implikasi penting, karena menyoroti keterbatasan forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) sebagai satu-satunya indikator respons terapi pada anak, serta mendukung penggunaan LCI sebagai surrogate endpoint yang lebih sensitif untuk mendeteksi perubahan dini penyakit paru cystic fibrosis.

Aspek usia saat inisiasi terapi juga muncul sebagai determinan kunci dalam potensi disease-modifying effect CFTR modulator. Studi terbaru oleh (Stahl et al., 2024) pada anak usia prasekolah menunjukkan bahwa pemberian lumacaftor/ivacaftor sejak usia dini tidak hanya memperbaiki parameter fisiologis, tetapi juga menunjukkan perbaikan struktur paru berdasarkan pencitraan MRI. Temuan ini sangat relevan secara klinis, karena mendukung hipotesis bahwa intervensi dini dapat mengubah trayektori alami

penyakit sebelum terjadinya kerusakan paru yang irreversibel. Hasil ini sejalan dengan pandangan bahwa cystic fibrosis merupakan penyakit progresif sejak awal kehidupan, sehingga jendela waktu terapeutik pada masa kanak-kanak awal memiliki nilai strategis yang sangat tinggi (Bell et al., 2020).

Dari perspektif biomarker, penurunan konsentrasi klorida keringat secara konsisten diamati pada seluruh studi yang direview, terlepas dari jenis modulator yang digunakan. Meskipun demikian, hubungan antara perubahan biomarker ini dan luaran klinis jangka panjang tidak selalu linear. Hal ini menunjukkan bahwa perbaikan fungsi CFTR pada tingkat molekuler merupakan prasyarat penting, namun tidak selalu cukup untuk menjamin perbaikan klinis yang optimal, terutama pada pasien dengan penyakit paru yang telah lanjut. Oleh karena itu, interpretasi efektivitas CFTR modulator harus mempertimbangkan integrasi antara biomarker molekuler, fungsi paru, dan parameter klinis lainnya.

Profil keamanan CFTR modulator pada anak secara umum dapat diterima, dengan sebagian besar efek samping bersifat ringan hingga sedang dan jarang menyebabkan penghentian terapi. Temuan ini konsisten dengan laporan sebelumnya yang menyatakan bahwa manfaat klinis CFTR modulator pada populasi pediatrik umumnya lebih besar dibandingkan risikonya, terutama ketika terapi dimulai pada usia yang lebih muda (Graeber & Mall, 2023). Namun demikian, keterbatasan data jangka panjang tetap menjadi perhatian, mengingat anak-anak akan terpapar terapi ini selama periode yang sangat panjang dalam hidup mereka.

Secara keseluruhan, hasil systematic review ini menegaskan bahwa CFTR modulator therapy telah membawa cystic fibrosis pediatrik memasuki era terapi yang benar-benar berbasis genotipe. Namun, masih terdapat kesenjangan pengetahuan terkait optimasi pemilihan terapi berdasarkan usia, genotipe langka, serta implikasi jangka panjang terhadap pertumbuhan dan perkembangan. Dengan demikian, penelitian di masa depan perlu difokuskan pada desain uji klinis yang lebih presisi, penggunaan endpoint yang relevan secara pediatrik, serta perluasan akses terhadap terapi yang berpotensi mengubah perjalanan penyakit sejak usia dini.

## **Kesimpulan dan Saran**

Terapi CFTR modulator telah merevolusi tata laksana cystic fibrosis pada populasi pediatrik melalui pendekatan berbasis genotipe. Bukti dari uji klinis acak terkontrol menunjukkan bahwa efektivitas klinis CFTR modulator sangat bergantung pada jenis mutasi CFTR, usia saat inisiasi terapi, serta kelas modulator yang digunakan. Ivacaftor memberikan manfaat klinis yang signifikan pada anak dengan mutasi gating, sementara terapi kombinasi pada mutasi F508del menunjukkan perbaikan fungsi paru yang lebih moderat namun konsisten. Triple CFTR modulator therapy memberikan peningkatan paling substansial, terutama pada parameter sensitif seperti lung clearance index, bahkan pada anak dengan fungsi paru awal yang masih baik. Intervensi sejak usia dini berpotensi mengubah perjalanan alami penyakit dengan memperbaiki fungsi dan struktur paru sebelum terjadinya kerusakan irreversibel. Meskipun profil keamanan secara umum dapat diterima, kebutuhan akan data jangka panjang tetap menjadi

perhatian. Secara keseluruhan, temuan ini mendukung penerapan terapi CFTR modulator yang lebih personal dan presisi pada anak dengan cystic fibrosis.

Penelitian selanjutnya disarankan untuk memprioritaskan uji klinis acak terkontrol yang berfokus pada inisiasi terapi CFTR modulator sejak usia dini, terutama pada bayi dan anak prasekolah, guna mengevaluasi potensi modifikasi perjalanan penyakit jangka panjang. Diperlukan pengembangan dan validasi biomarker yang lebih sensitif dan relevan secara pediatrik, seperti lung clearance index dan pencitraan paru berbasis MRI, untuk menilai respons terapi secara komprehensif. Selain itu, studi masa depan perlu mengeksplorasi efektivitas CFTR modulator pada genotipe langka serta memantau keamanan jangka panjang terkait pertumbuhan dan perkembangan anak, guna mendukung penerapan terapi yang lebih personal dan berbasis bukti.

## Daftar Pustaka

- Bell, S. C., Mall, M. A., Gutierrez, H., Macek, M., Madge, S., Davies, J. C., Burgel, P.-R., Tullis, E., Castaños, C., & Castellani, C. (2020). The future of cystic fibrosis care: A global perspective. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(1), 65–124.
- Davies, J. C., Wainwright, C. E., Canny, G. J., Chilvers, M. A., Howenstine, M. S., Munck, A., Mainz, J. G., Rodriguez, S., Li, H., & Yen, K. (2013). Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187(11), 1219–1225.
- Donaldson, S. H., Pilewski, J. M., Griese, M., Cooke, J., Viswanathan, L., Tullis, E., Davies, J. C., Lekstrom-Himes, J. A., & Wang, L. T. (2018). Tezacaftor/ivacaftor in subjects with cystic fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197(2), 214–224.
- Graeber, S. Y., & Mall, M. A. (2023). The future of cystic fibrosis treatment: From disease mechanisms to novel therapeutic approaches. *The Lancet*, 402(10408), 1185–1198.
- Hakim, L., & Ayu, S. C. (2023). Study Kasus Penerapan Terapi Modeling Pada Klien Skizofrenia Paranoid. *Prosiding Seminar Nasional Psikologi (SINOPSI)*, 1. <http://repository.uin-malang.ac.id/15892/>
- Rachmawati, E. (2020). *Kardiologi integratif: Pendekatan fisiologi molekuler dalam diagnosis penyakit dan penelitian di bidang jantung*. Brillian International. <http://repository.uin-malang.ac.id/10847/>
- Rullian, H. P., Basyar, M., & Fitrina, D. W. (2024). Fisiologi Mukosiliar Bronkus. *Jurnal Syntax Admiration*, 5(5), 1478–1489.
- Stahl, M., Dohna, M., Graeber, S. Y., Sommerburg, O., Renz, D. M., Pallenberg, S. T., Voskrebenez, A., Schütz, K., Hansen, G., & Doellinger, F. (2024). Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on lung clearance index and magnetic resonance imaging in children with cystic fibrosis and one or two F508del alleles. *European Respiratory Journal*, 64(3).
- Susanti, N., Mustika, A., & Suwondo, A. S. N. (2023). *Buku monograf tinjauan Farmakologis Clinacanthus nutans*. <http://repository.uin-malang.ac.id/17723/>