

Scoping Review: Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap Struktur dan Fungsi Pulau Langerhans

Ihza Farhan*, Annisa Rahmah Furqaani, Eva Rianti Indrasari

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*muhfarhanihza@gmail.com,
evaindrasariMD@gmail.com

annisarahmahf@gmail.com,

Abstract. Smoking is a risk factor for numerous diseases. Inhaled cigarette smoke can spread and have negative effects to bodily tissues, including the endocrine parts of the pancreas. The purpose of this study was to analyze the effects of cigarette smoke exposure to the structure and function of the Islet of Langerhans. This study uses Scoping Review method, systematic searches was carried out through databases PubMed, Proquest, and Google Scholar that meet the eligibility criteria. The search results found 9,421 articles that matched the keywords, with 127 articles that met the inclusion criteria and 2 articles that met the PICOS criteria. After critical reviews, two articles were declared eligible for analyzed. The results of the two articles stated that there were changes in pancreatic beta cells in the group with exposure to cigarette smoke. Histopathological changes the group exposed to cigarette smoke in form of vacuole formation, cell atrophy, and apoptotic processes in the. The group also showed an increase in serum glucose and a decrease in serum insulin when compared to the control group. Cigarette smoke has many toxic compounds that can affect the condition of the pancreas. Nicotine and cadmium are examples of some tobacco compounds that can induce oxidative stress and damage the cellular components of beta cells, causing these cells to malfunction and undergo cell death.

Keywords: *Cigarette Smoke, Islet of Langerhans.*

Abstrak. Merokok merupakan salah satu faktor risiko dari berbagai penyakit. Asap rokok yang terhirup dapat menyebar dan memberi efek negatif di seluruh jaringan tubuh termasuk jaringan endokrin pankreas. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis efek paparan asap rokok terhadap struktur dan fungsi pulau Langerhans. Penelitian ini menggunakan metode *Scoping Review*, pencarian sistematis dilakukan melalui *database PubMed, Proquest, dan Google Scholar* yang memenuhi kriteria kelayakan. Hasil pencarian mendapati 9.421 artikel yang sesuai dengan kata kunci, dengan 127 artikel yang sesuai kriteria inklusi serta 2 artikel yang memenuhi kriteria PICOS. Setelah dilakukan tinjauan kritis, dua artikel dinyatakan memenuhi syarat untuk dilakukan analisis. Hasil dari kedua artikel menyatakan terdapat perubahan sel beta pankreas pada kelompok dengan pajanan asap rokok. Perubahan histopatologis berupa pembentukan vakuola, atrofi sel, dan proses apoptosis pada kelompok paparan asap rokok. Kelompok tersebut juga menunjukkan peningkatan glukosa serum dan terjadi penurunan insulin serum bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Asap rokok memiliki banyak senyawa toksik yang dapat mempengaruhi kondisi pankreas. Nikotin dan kadmium adalah contoh sebagian senyawa rokok yang dapat menginduksi *stress* oksidatif dan merusak komponen seluler sel beta sehingga membuat sel tersebut disfungsi dan mengalami kematian sel.

Kata Kunci: *Asap Rokok, Pulau Langerhans.*

A. Pendahuluan

Perilaku merokok sudah menjadi kebiasaan masyarakat di dunia dan jumlahnya pun terus bertambah sehingga perilaku ini dianggap lazim. Berdasarkan data WHO (2018) jumlah perokok di dunia terus mengalami peningkatan. Jumlah perokok di dunia diperkirakan sekitar 1.1 miliar, dan 80 % dari jumlah tersebut berasal dari negara-negara berkembang seperti Indonesia. Menurut Kemenkes RI pada 2015, jumlah perokok di Indonesia adalah berada di urutan nomor satu di Asia Tenggara dan di urutan ketiga di dunia setelah Tiongkok dan India.^{1,2}

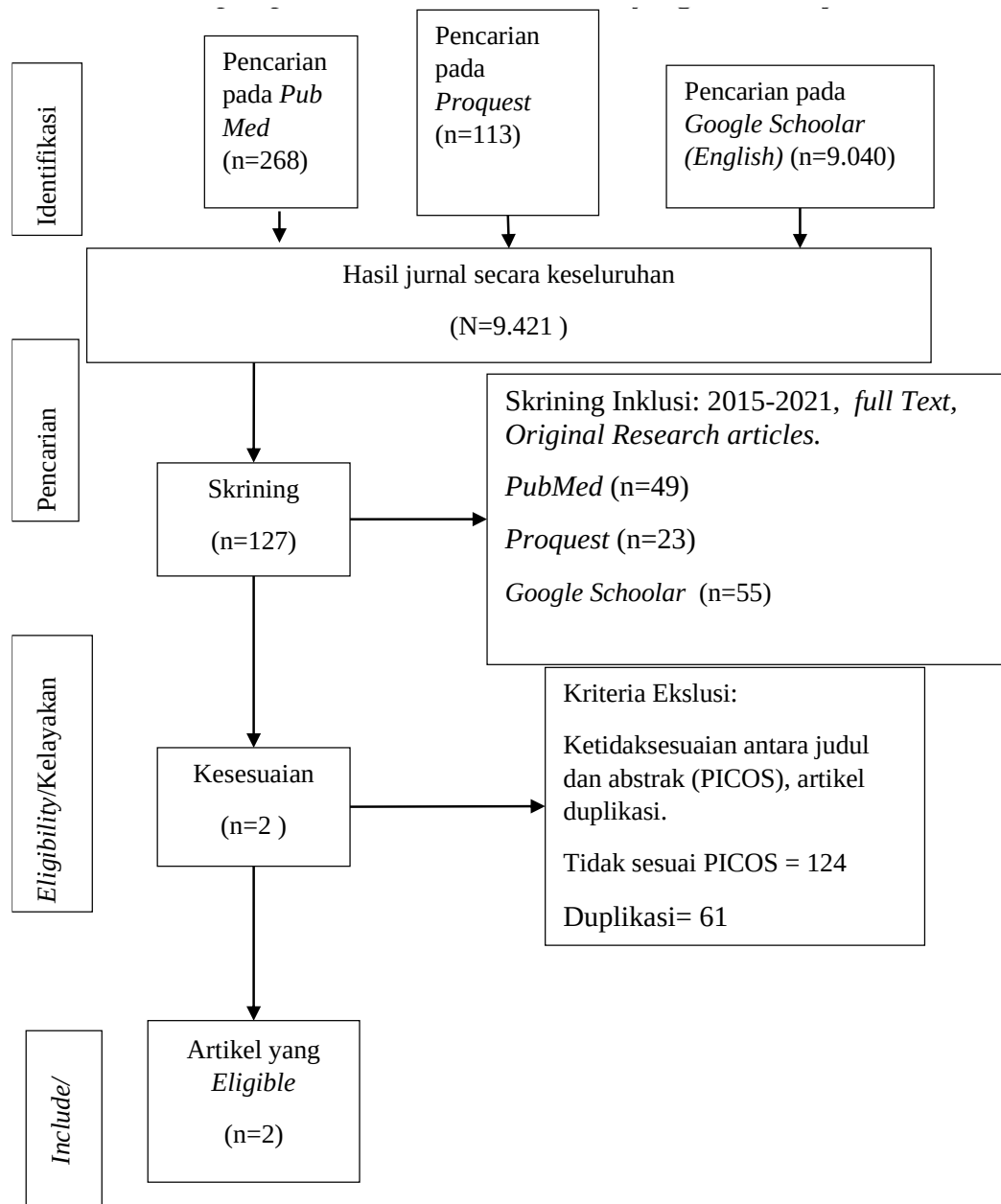
Rokok merupakan salah satu produk tembakau yang dimaksudkan untuk dibakar, dihisap dan/atau dihirup termasuk rokok kretek, rokok putih, cerutu atau bentuk lainnya yang dihasilkan dari tanaman *Nicotiana tabacum*, *Nicotiana rustica*, dan spesies lainnya atau sintesisnya yang mengandung nikotin dan tar, dengan atau tanpa bahan tambahan di asapnya.³ Asap rokok memiliki banyak senyawa yang dapat memberi efek negatif pada tubuh, beberapa diantaranya seperti nikotin, karbon dioksida, radikal bebas, senyawa piridin, amoniak, nitrogen oksida aldehida, keton, cadmium, zink, arsen dan nikel.^{4,5} Efek asap rokok terhadap kesehatan seperti bronkitis, penyakit jantung koroner, kanker, dan pankreatitis yang diakibatkan zat kimia yang dikandung dalam asap rokok.^{1,2,6}

Asap rokok dapat memengaruhi setiap bagian tubuh termasuk organ pankreas. Pankreas merupakan salah satu kelenjar yang penting di tubuh yang terdiri dari dua bagian yaitu bagian eksokrin dan jaringan endokrin. Jaringan endokrin tersusun oleh sekelompok sel yang kemudian dinamai *islet of Langerhans* atau pulau Langerhans.^{6,7} Fungsi pulau Langerhans salah satunya adalah pengaturan gula darah, bila regulasi gula darah terganggu, salah satunya akibat senyawa toksik di asap rokok, maka akan terjadi perubahan homeostasis gula darah seperti keadaan hiperglikemia yang dapat meningkatkan risiko diabetes melitus.^{2,6-7}

Efek asap rokok terhadap pankreas sering berhubungan dengan peningkatan risiko dan kejadian pankreatitis akut dikarenakan inflamasi pada jaringan pankreas akibat kandungan asap rokok. Kejadian pankreatitis akut yang berulang dikenal sebagai faktor risiko yang signifikan terhadap keadaan pankreatitis kronis. Pankreatitis kronis ditandai dengan terjadinya fibrosis ekstensif pada jaringan pankreas sehingga terjadi perubahan fungsi pankreas yang ireversibel. Pankreatitis kronis juga merupakan prekursor untuk terjadinya adenokarsinoma pankreas karena beberapa senyawa rokok yang diklasifikasikan sebagai karsinogen sehingga dapat berperan dalam kejadian adenokarsinoma pankreas.⁶⁻⁹ Tujuan penelitian ini adalah agar menganalisis pengaruh paparan asap rokok terhadap struktur dan fungsi pulau Langerhans.

B. Metodologi Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah *scoping review*. Tujuan penelitian ini adalah pengaruh paparan asap rokok terhadap struktur dan fungsi pulau Langerhans. Populasi penelitian ini berjumlah 9.421 artikel penelitian dari publikasi internasional. Data diekstraksi melalui proses tiga tahap. Tahap pertama, pencarian data pada tiga sumber *database* yang digunakan adalah *Pubmed*, *Proquest* dan *Google Scholar*. Tahap kedua, judul dan abstrak yang disaring menurut kriteria inklusi termasuk artikel penelitian yang diterbitkan dalam jurnal nasional dan internasional yang berkaitan dengan efek paparan asap rokok terhadap struktur dan fungsi pulau Langerhans menggunakan *database*; artikel terbitan periode 2015 sampai dengan 2021 (6 tahun); artikel penelitian asli (RCT dan *quasi*-eksperimental); artikel penelitian dengan teks lengkap; artikel dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia. Pada tahap ketiga, penyaringan dilakukan berdasarkan kriteria eksklusi, yaitu ketidaksesuaian antara judul artikel dan abstrak (tidak mengikuti PICOS); artikel lengkap yang tidak dapat diakses; artikel yang diduplikasi dengan *database* lain. Artikel yang diperoleh sebanyak sembilan artikel. Setelah itu, tujuh artikel memenuhi kriteria kelayakan berdasarkan daftar pemeriksaan penilaian kritis Joanna Briggs Institute.



Gambar 1. Tahapan pencarian dan seleksi artikel yang akan dikaji

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Tabel 1. Hasil *scoping Review* (Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap Struktur dan Fungsi Pulau Langerhans) disajikan dalam tabel berikut

N o	Judul Tahun Lokasi	Tujuan	Jumlah responden Desain penelitian	Inter vensi	Metode pengukuran	Teknik analisis	Hasil
1	<i>Pancreatic damage</i>	Mengevaluasi status	28 ekor tikus; studi	Paparan asap	Sampel jaringan diukur secara spektrofotometri	Tes Kolmogorov-	Pemeriksaan histopatologi pankreas

<i>e induce d by cigarette smoke: The specific pathological effects of cigarette smoke in the rat model; 2016; Turki</i>	stres oksidatif, temuan biokimia, patologi dan imunohistokimia tikus yang terpapar asap rokok, patogenesis kerusakan pankreas terkait merokok, dan efek protektif Alpha Lipoic Acid (ALA) terhadap kerusakan yang diinduksi asap rokok	eksperimen mental (RCT)	rokok dilakukan dengan menggunakan mikroskop histopatologi dinilai secara blinded dan lesi dinilai untuk evaluasi temuan patologis oleh ahli patologi khusus dari universitas lain yang tidak mengetahui desain penelitian. Skor dibuat sesuai dengan jumlah sel degeneratif. Sampel pankreas kemudian diwarnai dengan antibodi primer. Semua slide dianalisis untuk imunopositif dan analisis semikuantitatif dilakukan. Sampel dianalisis dengan memeriksa lima bagian yang berbeda di setiap sampel, yang kemudian diberi skor dari 0 hingga 3 sesuai dengan intensitas warna. (0, tidak adanya pewarnaan; 1, sedikit, 2, sedang dan 3, jelas)	dengan peng analisis kimia otomatis Beckman Coulter AU5800. Perubahan histopatologi dinilai secara blinded dan lesi dinilai untuk evaluasi temuan patologis oleh ahli patologi khusus dari universitas lain yang tidak mengetahui desain penelitian. Skor dibuat sesuai dengan jumlah sel degeneratif. Sampel pankreas kemudian diwarnai dengan antibodi primer. Semua slide dianalisis untuk imunopositif dan analisis semikuantitatif dilakukan. Sampel dianalisis dengan memeriksa lima bagian yang berbeda di setiap sampel, yang kemudian diberi skor dari 0 hingga 3 sesuai dengan intensitas warna. (0, tidak adanya pewarnaan; 1, sedikit, 2, sedang dan 3, jelas)	Smirnov dan Shapiro–Wilk digunakan untuk menguji distribusi variabel kontinu, dan uji Levene digunakan untuk homogenitas varians. Parameter biokimia terbukti sesuai dengan distribusi normal dan uji ANOVA dengan $P < 0.05$ dinilai sebagai signifikan, dan post hoc LSD digunakan untuk membandingkan kelompok. Perhitungan dilakukan dengan menggunakan paket program SPSS 15.0	menunjukkan penampakan jaringan yang umumnya normal disertai sel-sel yang sedikit degeneratif dan apoptosis terlihat pada bagian endokrin dan eksokrin pankreas pada kelompok terpapar asap rokok. Kelompok kontrol tidak menunjukkan adanya lesi patologis saat di observasi. Kelompok asap rokok mengalami peningkatan pada <i>caspase-3</i> , <i>Hif1</i> &2, <i>TNF-α</i> dan <i>CGRP</i> melalui tes imunohistokimia dan penurunan secara statistik pada serum insulin dan glukagon bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Serum glukosa dan amilase mengalami kenaikan pada kelompok terpapar asap rokok. Stress oksidatif terlihat mengalami peningkatan pada kelompok asap rokok yang dinilai dengan
--	--	-------------------------	---	--	---	--

							<i>Total Oxidative Status (TOS), Total Antioxidant Status (TAS).</i>
2	<i>Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c): The effect of smoking on the exocrine–endocrine interactions of the pancreas; 2018; Poland</i>	Memasukkan bagaimana asap rokok mempengaruhi interaksi eksokrin–endokrin pankreas manusia dengan diabetes mellitus sekunder akibat penyakit pankreas (tipe 3c)	24 pasien pankreatitis kronis (18 pria, 6 wanita); studi eksperimental	Paparan asap rokok yang didapat pada kebiasaan merokok pada lima belas pasien berdasarkannya hasil wawancara	Kadar glukosa puasa diukur dalam plasma menggunakan metode oksidasi dengan reagen untuk penentuan kuantitatif glukosa. Kit ELISA Insulin digunakan untuk menentukan kadar insulin plasma dengan antibodi spesifik terhadap insulin manusia. Nilai insulin dinyatakan dalam unit per ml. Parameter IL-6, ET-1, insulin dan glukagon pada sampel jaringan diukur berdasarkan intensitas warna pada staining	Normalitas variabel diuji dengan uji Shapiro-Wilk. Perbedaan antara kelompok yang dianalisis diuji menggunakan uji Mann-Whitney U. Analisis korelasi rank spearman digunakan untuk mengevaluasi korelasi. Dalam semua kasus, $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik. Statistik perhitungan dilakukan dengan menggunakan Statistica Software Pack-age, versi 13.0.	Pada pasien perokok penderita pankreatitis kronis dan diabetes, terdapat peningkatan signifikan dalam konsentrasi <i>interleukin-6</i> dan <i>endotelin-1</i> dan aktivitas amilase dan lipase dibanding kelompok kontrol. Hasil tes insulin serum ditemukan paling rendah pada pasien PK yang merokok dan paling tinggi pada kontrol sehat yang bukan perokok. Terjadi penurunan jumlah sel β dan atrofi sel disertai pembentukan jaringan parut di pasien PK perokok, sementara kelompok bukan perokok tak memiliki tanda-tanda inflamasi, fibrosis, dan kelainan.

Penelitian tentang pengaruh paparan asap rokok terhadap struktur dan fungsi pulau Langerhans yang telah memenuhi kriteria kelayakan (eligible) dalam dua jurnal. Artikel yang telah terpilih menggunakan desain penelitian RCT (Topsakal, 2016) dan artikel lainnya menggunakan *quasi*-eksperimental (Śliwińska-Mossoń, 2018). Kedua artikel membandingkan kelompok perokok dengan bukan perokok.

Penelitian oleh Topsakal et al, dari *database Pubmed*, menunjukkan hasil histopatologi yang relatif normal namun disertai sel-sel yang degeneratif dan apoptosis terlihat pada bagian endokrin dan eksokrin pankreas pada kelompok terpapar asap rokok.

Śliwińska-Mossoń et al, dari *database Google Scholar* menunjukkan hasil penurunan jumlah sel β dan atrofi sel disertai pembentukan jaringan parut di pasien Pankreatitis Kronis (PK) yang perokok

Perubahan struktur dan fungsi pulau Langerhans akibat asap rokok dapat disebabkan beberapa mekanisme, salah satunya kerusakan molekular akibat nikotin dan kadmium. Sel β yang terpapar asap rokok akan melakukan respon seluler melalui jalur *mitogen-activated protein kinases* (MAPKs). Aktivasi jalur MAPKs akan berimplikasi pada fosforilasi JNK/p38 dan *Nuclear Factor-kappa B* (NF- κ B) yang kemudian akan mempengaruhi transkripsi gen di DNA. Perubahan di DNA ini akan membuat ekspresi mediator-mediator inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 dan ekspresi gen protein pro-apoptosis, seperti Bax, sementara menurunkan protein anti-apoptosis, seperti Bcl-2. Inflamasi akan menstimulasi *Pancreatic Stellate Cells* (PSC) oleh untuk memproduksi matriks ekstraselular yang sebagian besar terdiri atas kolagen, proteoglikan, dan *fibronectin*, yang pada kejadian berulang akan terbentuk fibrosis ekstensif di jaringan pankreas dengan fungsinya yang telah menurun secara ireversibel.10-1,13-6

Protein pro-apoptosis Bax merusak membran luar mitokondria sehingga mengeluarkan *cytochrome c*. Protein tersebut merupakan salah satu protein sistem transport elektron yang akan berikatan dengan *caspase-9* di sitosol yang berperan inisiasi apoptosis yang kemudian mengaktifkan *caspase-3* dan berujung pada pembentukan *apoptotic bodies*. Kebocoran *cytochrome c* juga bisa diakibatkan stimulasi *neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors* (nAChRs). Stimulasi reseptor ini akan membuat gangguan permeabilitas membran luar mitokondria terhadap kalsium sehingga terjadi kerusakan membran mitokondria dan membuat protein-protein pada membran dalam mitokondria seperti *cytochrome c* keluar di sitosol. Kerusakan sel pulau Langerhans juga diperparah dengan peningkatan *stress* oksidatif akibat nikotin dan kadmium yang meningkatkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Sel β diketahui memiliki tingkat pertahanan yang rendah pada *stress* oksidatif.10-2,17-20,

Membran mitokondria yang mengalami kerusakan mengakibatkan penurunan fungsi transport elektron sehingga ATP yang diproduksi dari glukosa semakin menurun. Akibat dari keadaan tersebut mekanisme sekresi insulin pun menjadi terganggu karena pompa kalium sel β tidak tertutup dan sehingga tidak terjadi *influx* kalsium ke intrasel dan berakibat tak adanya sekresi insulin ke darah. Hal tersebut akan berimplikasi pada gangguan fungsi endokrin pancreas berupa gangguan homeostasis glukosa di darah. Penulis sadar untuk pembahasan yang telah dijelaskan masih kurang sempurna sehingga masih membutuhkan data yang lebih banyak.10-4,17-21

Keterbatasan pada penelitian ini yaitu dalam mencari artikel yang berkaitan dengan pengaruh paparan asap rokok terhadap pulau Langerhans yang berbahasa Indonesia. Jumlah artikel yang masuk kedalam kriteria eligibilitas pun masih kurang memadai. Penelitian lain lebih banyak meneliti aspek hubungan asap rokok dengan kondisi medis atau organ lain, sehingga artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi, kriteria eksklusi dan kriteria kelayakan pada penelitian ini hanya sedikit dan sulit untuk dicari di sumber internasional.

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil pencarian data 2 artikel yang telah dikaji, dapat ditarik simpulan bahwa paparan asap rokok dapat mempengaruhi pulau Langerhans sehingga terjadi perubahan struktur maupun fungsinya yang dikaitkan dengan gambaran histopatologi dan kemampuan homeostasis glukosa darah.

Acknowledge

Penulis ucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan tim skripsi yang telah mendukung dan membantu dalam penulisan artikel ini. Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada Annisa Rahmah Furqaani, S.Si., M. Biomed. dan kepada Eva Rianti Indrasari, dr., M.Kes. yang telah meluangkan waktu serta tenaganya dalam membantu penulis untuk menyelesaikan penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] Sartika NA, Winaya IBO, Adi AAAM, Putra IPWJ. Perubahan Histopatologi Paru-paru Mencit Jantan Pascapaparan Asap Rokok Elektrik. *Indones Med Veterinus*. 2018;7(4):402.
- [2] Susanto A. Peningkatan Kesadaran Bahaya Asap Rokok Bagi Kesehatan Melalui Penyuluhan Pada Siswa Smp Negeri 1 Tegal. *Din J Pengabdian Kpd Masy*. 2020 Mar 30;4(1):68–73.
- [3] KemenkesRI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 28 Tahun 2013. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013;19(6):631–7.
- [4] Batubara IVD, Wantouw B, Tendean L. Pengaruh Paparan Asap Rokok Kretek terhadap Kualitas Spermatozoa Mencit Jantan (MUS MUSCULUS). *J e-Biomedik*. 2013 Mar 13;1(1).
- [5] Ario MD. Effect of Nicotine in Cigarette for Type 2 Diabetes Mellitus. Vol. 3. 2014 Dec.
- [6] Rahmah N. Pengaruh Rokok Terhadap Kesehatan dan Pembentukan Karakter Manusia. *Pros Semin Nas*. 2015;01(1):78.
- [7] Tortora, G. and Derrickson B. *Principles of Anatomy and Physiology*. 12th ed. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. Hoboken: Wiley; 2013.943–4
- [8] Campagna D, Alamo A, Di Pino A, Russo C, Calogero AE, Purrello F, et al. Smoking and diabetes: Dangerous liaisons and confusing relationships. Vol. 11, *Diabetology and Metabolic Syndrome*. BioMed Central Ltd.; 2019. p. 85.
- [9] Alexandre M, Pandol SJ, Gorelick FS, Thrower EC. The emerging role of smoking in the development of pancreatitis. *Pancreatology*. 2011;11(5):469–74.
- [10] Topsakal S, Ozmen O, Aslankoc R, Aydemir DH. Pancreatic damage induced by cigarette smoke: the specific pathological effects of cigarette smoke in the rat model. *Toxicol Res (Camb)*. 2016;5(3):938.
- [11] Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz S, Milnerowicz H. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c): The effect of smoking on the exocrine–endocrine interactions of the pancreas. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2018 Mar 21;15(3):243–59.
- [12] Malińska D, Więckowski MR, Michalska B, Drabik K, Prill M, Patalas-Krawczyk P, et al. Mitochondria as a possible target for nicotine action. *J Bioenerg Biomembr*. 2019 Aug 13;51(4):259–76.
- [13] Hamed MSE, El-Shahat MA, Erfan OS, Lashine NH. A study on the effect of nicotine on the pancreas of albino rat. *Eur J Anat*. 2017;21(2):113–8.
- [14] Fouad AA, Amin EF, Ahmed AF. Naringenin and Vanillin Mitigate Cadmium-Induced Pancreatic Injury in Rats via Inhibition of JNK and p38 MAPK Pathways. *Pharmacogn J*. 2020;12(4):742–50.
- [15] Fitzgerald R, Olsen A, Nguyen J, Wong W, Muayed M El, Edwards J. Pancreatic Islets Accumulate Cadmium in a Rodent Model of Cadmium-Induced Hyperglycemia. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 1;22(1):1–16.
- [16] Abd EL-Aziz E, Abd El-Mottaleb N, Anwar E, El-Aziz A, Aly N, El-Mottaleb A. The Potential Protective Effects of Tetrahydrobiopterin on Cadmium-Induced Pancreatic Changes in Male Rats. *Bull Egypt Soc Physiol Sci*. 2015 Dec 1;35(2):73–85.
- [17] Gabriel O, Fatima S, Ismail G, Nathaniel A, Risikat K. Lactational Nicotine Alters Pancreatic Histomorphology and Carbohydrate Metabolism in Wistar Rats. *MedLife Clin*. 2019;1:1002.

- [18] Nahdi AMT Al, John A, Raza H. Elucidation of Molecular Mechanisms of Streptozotocin-Induced Oxidative Stress, Apoptosis, and Mitochondrial Dysfunction in Rin-5F Pancreatic β -Cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017.
- [19] Bhattacharjee A, Prasad SK, Pal S, Maji B, Syamal AK, Banerjee A, et al. Protective efficacy of folic acid and vitamin B12 against nicotine-induced toxicity in pancreatic islets of the rat. *Interdiscip Toxicol*. 2015 Jun 1;8(2):103.
- [20] Indrasari ER, Furqaani AR, Siswanti LH, Nauval IM, Rachmatullah PZZ. Thirdhand Smoke Exposure Affects Mice Pancreas Microstructure. *Glob Med Heal Commun*. 2021 Aug 29;9(2):136–42.
- [21] Nauval IM, Furqaani AR, Indrasari ER. Pengaruh Paparan Asap Rokok Tersier Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit. *J Integr Kesehat Sains*. 2020 Jun 10;2(1):39–42.
- [22] Salsabila, Aliya, Yuniarti (2021). *Hubungan Derajat Merokok dengan Gejala Gangguan Sistem Pernapasan pada Pegawai Universitas Islam Bandung*. 1(2). 100-106